السموم والملوثات البيئية

الديناميكية واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لهما

د. فتحي عبد العزيز عفيفي
د. عصمت محمد كامل

دار الفجر للنشر والتوزيع

السموم والملوثات البيئية

الديناميكية واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لها

السموم والملوثات البيئية

الديناميكية واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لهما

تأليف

أ.د . فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

أ.د . عصمت محمد كامل

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

دار الفجر للنشر والتوزيع

حقوق النشر
الطبعة الأولي 2000

رقـم الإيـداع
99/17818
الترقيم الدولي I.S.B.N.
977-5499-60-7

دار الفجـر للنشـر والتـوزيـع
4 شارع هاشم الأشقر - النزهة الجديدة - القاهرة
تليفون : 2944119 (00202)
فاكس : 2944094 (00202)

محتويات الكتاب: ١

مقدمه:

منذ قديم الزمان والإنسان يواجه خاصيات السموم من بعض النباتات والحيوانات فحقيقة الأمر فإن المواد السامة موجودة طبيعيا في البيئة منذ الأزل. والإنسان الذي يعيش في إتصال دائم مع الطبيعة مثل قبائل الهنود والأفارقة والأسيويون لديهم المعرفة التامة بمثل تلك النباتات والحيوانات السامة وما زالوا يستعملونها في مجال واسع في حياتهم اليومية مثل تسميم رؤوس السهام والحراب أثناء صيد الحيوانات أو أثناء صيد الأسماك وفي أعمال السحر علاوة علي الإستخدامات الطبية .

وكانت أول وثيقة وصفت السموم بواسطة قدماء المصريون واللذين كانت لديهم المعرفة المكثفة الواسعة عن السموم وكيفية الوقاية من المنتجات الطبيعية السامة سواء أكانت نباتية أو حيوانية والمشاكل ذات الإتصال الوثيق بصفات هذه المواد والتي لها علاقة وثيقة بالإنسان منذ نشأته ، وفي العصر الحديث ظهر تقدما محسوسا في علم السموم ليس فقط من حيث الأعداد الكبيرة للمواد السامة المخلقة الجديدة فحسب ولكن أيضا من حيث المعرفة العميقة بالمخاطر الناجمة عنها لحماية الإنسان وبيئته منها ومن هنا وجب تكاتف العلوم الأساسية كالكيمياء والبيولوجي والطب لتفهم مجالات علم السموم وتأثيراتها السامة وسلوكها في البيئة وداخل الكتلة الحية .

وبتجدد الحياة وإستمراريتها والتي خلالها تعرض الإنسان لكثير من الأمراض المخيفة فكان دائما ميلاد الأطفال المشوهة مادة حية خاصة وحزينة حيث كانت هذه الخصوصية الحزينة خاصة بالوالدين ولكن الدراسات التجريبية لعلم التشوهات والذي قد بدأ في الثلاثينات وتقدم بسرعة فائقة لما أحدثته مادة الثاليدوميد وغيرها في تشوه الأطفال حديثي الولادة في الستينات حيث أشار تقرير معهد السرطان لأصابع الإتهام لكثير من العقاقير والمواد الكيميائية المستخدمة في الصناعة والمبيدات خاصة مبيدات الحشائش والتي أستخدمها الجيش الأمريكي في غابات فيتنام لتجريدها من الأوراق ليسهل رؤية تحركاتهم (2,4,5-D) .

ولقد بات واضحا في بداية السبعينات أن الأفراد المعرضون للكيماويات المحدثة للطفرات نتيجة تغيرات وراثية تنتقل من الجيل المتعرض للجيل الذي يليه وأن حوالي ٦٠-٩٠% من الكيماويات المسببة للسرطان هي أيضا مسببة للطفرات وعليه فإن عملية تكوين الطفرات أصبحت ركنا هاما في أبحاث السموم فمرض السرطان يتواجد منذ نشأة الكائنات عديدة الخلايا والذي تزايد الأن نتيجة الضغط الطفري .

ولقد روعي في أبواب هذا الكتاب تغطية البيولوجية التناسلية ونشأة الجهاز البول تناسلي بشيء من التوضيح المختصر والتحول الحيوي وآليات فعل السموم والملوثات البيئية عليه وسبل التخلص منها . كذلك تعرضت أبواب الكتاب إلي المشيمة والنقل المشيمي والإنتقال عبر المشيمة والتمثيل وسمية المعادن لها وبالتالي إختبار الكفاءة التناسلية . كذلك تعرض الكتاب في أبوابه إلي السموم والملوثات البيئية المطفرة والمشوهه والمسرطنة والمعقمة وكيفية تكوين الطفرات والتشوهات والسرطانات .

ولقد شملت أبوابه أيضا الإخراج وصور المواد الإخراجية والنفاذية والإمتصاص للسموم والملوثات البيئية بالمناطق التشريحية المختلفة بالجهاز البولي وإستجابة الكلي لها وطرق التخلص منها ثم تقييم لوظائف الكلي المتعرضة للسموم والملوثات البيئية .

والله نسأل أن يكون جهداً وإضافة ينتفع بها في هذا المجال

والله ولي التوفيق

الباب الأول

البيولوجية التناسلية العامة

نشأة الجهاز البولي و التناسلي

(النسل الطبيعي)

ينشأ الجهاز البولي من طبقة المـــيزودرم الوســطية Intermediate) Mesoderm (و التي تشغل موقع جانبي للأورطى و بالجانب المقــابل لنشــأة العمود الفقري و عضلاته ، وتتطور ثلاثة أنظمة كلوية متداخلة فــي تتــابع سريع وتظهر في القحفي الذيلــي (Cranio caudal progression) فــي الحافــة الميزودرمية الوسطية في المدة بين الأسبوع الثالث و الرابع من مدة الحمل (Gestation) وتتحول إلي طلائع الكلى الأوليــة (Pronephros) ولــها أيضــا أهميتها القليلة .

ويتميز ظهور الكلى الوسطية (Mesonephros) بوجود كبسولة بومـــان مفردة بكل حلقة (Boman,s capsule) وترتقى بعد ذلك لتكون أنبوبــة إخــراج وقناة تجميع طولية وقناة نفرودية وسطية .

وتغلق قناة الكلى الوسطية (Mesonephros duct) في بداية نهايتها قريبـا من المرزق : المجمع (Cloaca) ثم ترتبط بعد ذلك وينشأ برعــم الحــالب (Uretic bud) من قناة الكلى الوسطية عند مدخلها للمجمع وهنا تتخلل الحافــة الميزودرمية الوسطية وتتكون الكلى الخلفية (Metanephros) و التي تتمــيز أو تتكشف فيما بعد إلى الكلية ، شكل رقم (١-١) .

وتضفي براعم الحالب زيادة في معدل نظام التجميع ، بينمــا تكــون الكلى الخلفية : ميتا نفرو (Metanephro) نظام الترشيح حيــث تحــدث هــذه التغيرات بين الأسبوع السابع و العاشر و تصل لأقصى كفاءتها في النصــف الأخير من الحمل .

وتنفصل القناة البولية في الأسبوع السابع من الحمل عــن التجويــف البول تناسلي (Urogenital sinus) من قناة اللا مستقيم (Anorectal canal) فــي الأسبوع السابع و هنا يكون التجويف البول مهبلي تطور أكثر و تحول إلــى المثانة (Bladder) في حين أن تركيبة الجزء الحوضي من التجويــف البــول تناسلي يحدد في النهاية نوع جنس الجنين المنتظر (waits fetus) .

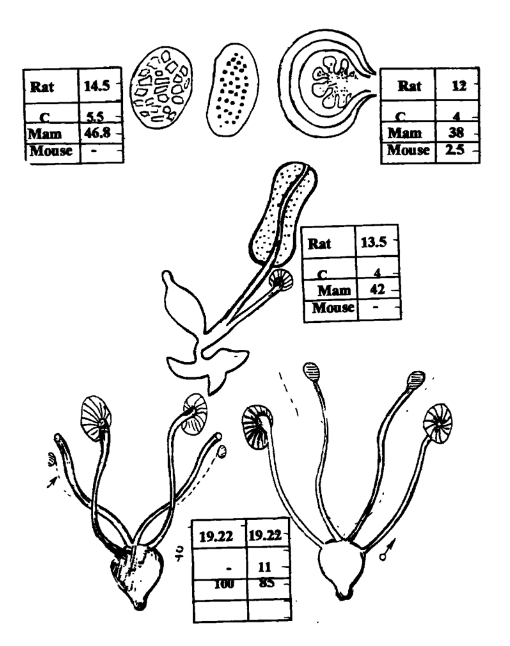
أما الجهاز التناسلي (Genital system) فتكتمل طلائع الخلايا الجرثومية : المنتشة (Primordial germ cells) بالإنسان خلال الأسبوع السادس وتبدأ هجرتها من كيس المح (Yolk sac) إلى داخل الحافة التناسلية وتكون خلايا منسل : جوناد (Gonads) وفى نفس الوقت فإن زوج من القنوات التناسلية تكتمل ويكون الجنين في حالة ثنائية الجنس (غير مميزة) وتكون قناة الكلى الوسطية قناة وولف (Wolffian duct) وتكون قريبة من خلايا المبايض و تنغمد في التجويف البول تناسلي فتصبح حرة لتكوين القناة التناسلية الرئيسية بالذكر والقناة الجار كلى الوسطية : بارا ميزونفرية :قناة مولر (Mullerian duct) و التي تنشأ منها قناتي المبيض والمهبل و التي تكون قريبة من المناسل : الجوناد المتطورة.

و إعتماداً على نوع الجنين سيكتمل لإحدى هذين النظامين تطوره بينما يختفي الأخر كلية :

- ففي حالة الجنين الذكر تختفي قناة مولر(Mullerian duct) وتتطور قناة وولف : الكلى الوسطية (Mesonephrous) إلى مكوناتها العديدة : الطبقة الخارجية للبربخ (Epidilyous) والأوعية المنوية (Seminal vesicles) والقنوات المصدرة .
- أما في حالة الجنين الأنثوي تختفي قناة الكلى الوسطية : الميزونفرو (Mesonephro) كلية في الغالب ، بينما قناة الجار كلى الوسطية : البارامیزونفرو (Parameso nephro) تتميز إلى قناة المبيض(Oviduct) وفتحة (Ostium) وجسم (Corpus) وعنق (Cervix) الرحم .

وفى نهاية الأسبوع السادس تكون الأعضاء التناسلية الخارجية بالذكر والأنثى معروفة تماما :

- وخلال الأسبوع السابع فإن ثنايا المرزق (Cloacal folds) تنقسم بواسطة حاجز البول المستقيم (Urorectal septum) إلى ثنيات المستقيم (Anal folds) وثنيات المجرى البولي (Urethral folds) .
- وبالأنثى تتضخم الأنابيب التناسلية قليلا لتصبح البظر (Clitoris) وثناياها ، أما ثنايا المجرى البولي فلا ترتبط وتصبح الشفاه الصغرى (Labia minora) بينما التناسلية (Genital) تنتفخ وتتضخم وتصبح الشفاه الكبرى (Labia majora).



شكل رقم (١-١) :تطور الجهاز التناسلي وتكوين الأعضاء التناسلية بالإنسان والفئران بنوعيها على أساس عمر الإخصاب وعمر التحضين بالأيام .

أما التجويف البول تناسلي فيتطور قليلا ليكون مجرى الحالب (Urethra) والدهليز (Vestibula) .
وفى الأسبوع التاسع يبدأ المهبل (Vagina) في التطور من ذلك الجزء من التجويف البولي تناسلي بمنطقة الكلى الوسطية الخلفية : ميتا ميزونفرو و تعرف بالقناة المتحدة الجار كلوية الوسطية (Fused paramesonephric duct).
وفى الشهر الخامس فإن المهبل يبدأ في التكوين كقناة ويبقى منفصلا عن التجويف البول تناسلي بواسطة (Laymen).

وبالذكر تستطيل الأنبوبة التناسلية (Genetal tuberole) خلال العضو التناسلي الذكرى (Phallus) معطية ثنايا المجرى البولي (Urethral folds) في تجويف بولي طولي و الذي يندمج بعد ذلك .
وفي نهاية الشهر الثالث يتكون جزء من القضيب (Penile portion) لمجرى البول وجزء من حوض (Pelvic) التجويف البولي يصبح البروستاتا وأغشية مجرى البول . وتنتفخ الأجزاء التناسلية لتكوين الصفن (Scrotum) و الذي يعد بعد ذلك لنزول الخصيتين (Testes) أثناء الشهر الثالث ولكن لا يكتمل نزولها بكيس الصفن حتى الشهر السابع.

تكوين الجاميطات (Gametogenesis)

يعد منشأ الجاميطات هو الحافة الجرثومية (Germinal ridge) حيث تدخل خلايا الثدييات الأولية في عدد من عمليات التكشف أو التميز (Differentiation) . و تتضمن عملية تكوين الجاميطات ثلاثة أطوار هي :

١. **طور فترة النشوء :التزايد (Proliferation phase) :**
حيث تنقسم خلالها الخلايا الجرثومية الأولية بشكل متكرر ومتزايد وسريع .
٢. **طور فترة النمو :(Growth period) :**
ويتميز بكبر حجم الخلايا الناتجة من الإنقسام السريع .

٣. طور فترة النضج او البلوغ :(Maturation period) :

- وتتحدد بإثنين من الإنقسامات والتي تتضمن تغيرات نووية فـــي النـــواة أساسا.

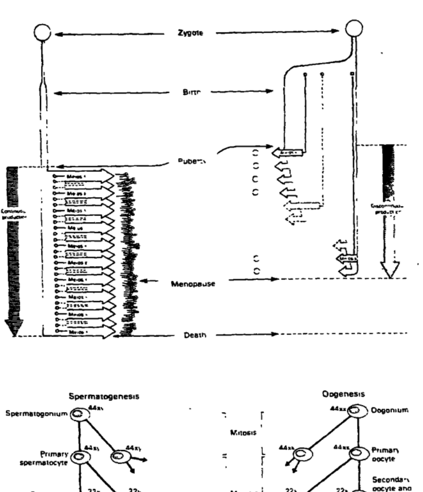
فطلائع الخلايا الجرثومية الأولية :المنتشة(Perimordial germ cell) تكـون موجودة فى الجنين مبكرا وبعد شهر مـــن أول يـــوم لآخـــر دورة شـــهرية (Menstruation) وتنشأ من كيس المح (Yolk sac) خارج الجنين وتهاجر كمـــا هى فى مراحلها الأولية الغير متكشفة لمناسل (الجوناد:Gonads) المبايض وخلال فترة الجنين (Fetal period) فإن طلائع الخلايا الجرثومية تتكشف الى خلية البويضة (Oocyte) أو الى أمهات المنى (Spermatogonia) .

وتبقى خلية البويضة فى مرحلة راحة (Resting stage) فى الأنقســـام الأختزالى (Meiosis) والتى لاتستمر كثيرا بعد الميلاد وقبل التبويـــض بفـــترة قصيرة ، حيث يكتمل الأنقسام الأختزالى بعد الأخصـــــاب بأنفجـــار الخليـــة القطبية الثابتة وهنا فإن الخلية الجرثومية الأنثوية تتكون خـــلال فـــترة قبـــل الولادة (Prenatal) ، شكل رقم (١-٢) .

وبعد الميلاد لا تتكون خلايا جرثومية جديدة . وتتأخر فترة حياة حوالـــي ٤٠٠ بويضة و التي تأخذ جزء من التبويـــض (Ovaluation) مـــن لحظـــة تكوينها و حتى على الأقل البلوغ (Puberty) .

أما خلايا أمهات المنى الجنينية يزداد عددها بشـــدة و لا يحـــدث إنقســـام إختزالي حتى الميلاد . وحقيقة فالإنقسام الأختزالي لا يبدأ حتى عند البلوغ ، ومن البلوغ فإن المنى تتكون بإستمرار .

وبعد الإخصاب فإن البيضة (Ovum) و بإحدى الحيوانات المنويـــة (Spermatozoa) في قناة المبيض ويبدأ الانقسام الخلوي وتنتقـــل البلاستوســـيت لتجويف الرحم (Uterine cavity) وأثناء ذلك فإن الهرمونات تجـــهز مخاطيـــة الرحم لغرس الجنين (Implantation) وبعدها (Nidation) يتكـــون قـــرص جنيني ثنائي (Bilaminar embryonic disc) وتبـــدأ عمليـــات تكويـــن الجنيـــن (Embryogenesis) وخلال سبعة أسابيع تالية تحـــدث عـــدة إنقســـامات خلويـــة وبطريقة متناسقة وبعناية وتكون هذه هي فترة التزايد (Proliferation) والهجرة والتكشف وبروجرام موت الخلية .



شكل رقم (١-٢) : مراحل تكوين الجاميطات

وهذه العمليات تؤكد تكوين الأنسجة والأعضاء تبعا لـبروجرام تناسلي (Genetically) يقود لوقت الإخصاب و هـذه الفـترة تسمى بفترة تكوين الأعضاء (Organogenesis) وتتميز بسرعة الإنقسام الخلوي .

وخلال المراحل الأخيرة لتكوين الأعضاء فإن عمليات معقـدة لـهجرة الخلية وتكوين النمط (Pattern) والنمو لمجموعة من الخلايا المتكشفة الأخرى تأخذ مكانها وفى النهاية تتطور مورفولوجية وظائف الأعضاء فـي مراحل مختلفة خلال سبعة شهور وهى مدة التطور الجنينـي (Fetal development) و التي تمتد لعدة أعضاء بعد الميلاد .

أمـا فـترة التكيف بعـد الـولادة (Postnatal) فينجـز فيـها الإنتقال من الرحم (Intrauterine) إلى خارج الرحم (Extra uterine) و تتميز بتغيرات معقولة (النظام القلبي الوعائي وفسيولوجية التنفس) .

ونضج خلية البويضة (Oocyte) يحدث أساسا قبـل الميـلاد ، لذلـك فتكوين أمهات البيض (Oogenesis) حدث مختصر في الحيـاة بعـد الـولادة مقارنة بتكوين الحيوان المنوي ، ففي الذكور فـإن سـلالة طلائـع الخليـة الجرثومية الأولية وخلية الغدة (Gonocyte) تظهر في مناسل الجنين (Gonade fetal) وتستمر خلال الحياة ضمن الرحم (Intrauterine) وتتحول خليـة الغـدة إلى أمهات المنى (Spermatogonia) للحياة بعد الولادة .

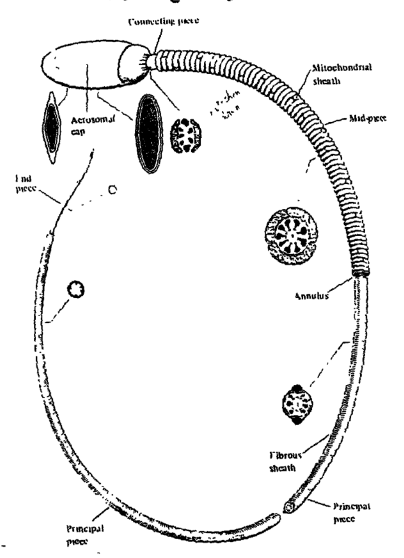
وينضج المبيض وظيفيا في نهاية البلوغ ويجـب أن تتطـور الخليـة الذكريه في مرحلة إضافيه قبل أن تصبح حيوان منوي متحرك (Mobile) .

أما تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis) فهي عملية فريدة سواء في توقيتها أو إتجاه مراحل تطورها من طلائع الخليـة الجرثوميـة الأوليـة (Primordial cell) والمعروف خطواتها بدقة .

ويعد الحيوان المنوي من أصغر الخلايا بجسـم الإنسـان طولـه ٥٠ ميكروميتر تقريبا (نصف قطر البويضة في المبيض) ، شـكل رقـم (١-٣) و له رأس وقطعة وسطية وذيل و التي تتناسب على الترتيب مـع الوظـائف الخاصة به (النشاط و الوراثة و عمليات التمثيل والحركة).

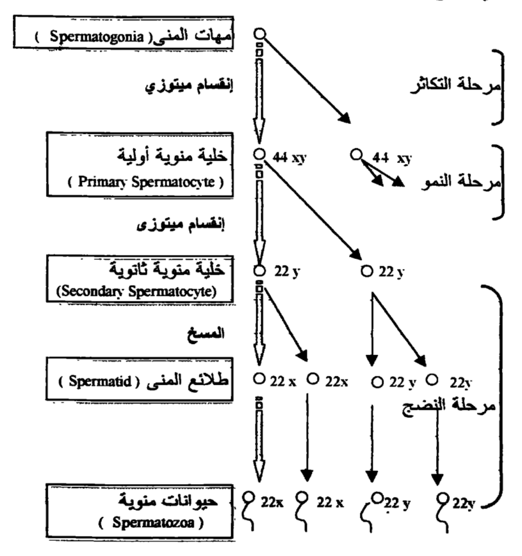
ودورات البلوغ (Neatly coordinate) بمراحلها المنفصلة يمكن تعريفها

بدقة و بطرق هستولوجية بسيطة وبالرغم من أنة تم التعرف على عدة أنـواع مختلفة من الخلايا فإنه يكفى الباحث في علم السمية (Toxicology) التمـــيز بين أمهات المنى (Spermatogonia) والخلايا المنوية (Spermatocytes) والطلائع المنوية (Spermatid) والحيوان المنوي الناضج (Sperm) .



شكل رقم (١-٣) : التركيب الميكروسكوبى الدقيق للحيوان المنوى

وكما سبق فعملية تكوين الحيوانات المنوية عملية مستمرة أكثر منـــها حدث دوري ويمكن رؤية مستويات مختلفة لعملية تكوينها في الأنابيب في أي وقت وطوال الوقت المستغرق لتحول الخلية الجرثومية الأولية إلـــى حيـــوان منوي ناضج خلال شهرين ن شكل رقم (١-٤) .



شكل رقم (١-٤) :عملية تكوين الجاميطات : عملية تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) .

وبينما توجد مئات قليلة مـــن البويضـــات تنطلـــق كخلايـــا جـــاهزة للإخصاب فإن ملايين من الحيوانات المنوية تتكون في الأنابيب المنوية كـــل يوم ،كما يمكن ملاحظة فرق آخر بين البويضة والحيوان المنوي هو زمـــن الإنقسام الإختزالي بكل من الجنسين ففي الذكر يحدث الإنقسام الإختزالي في عدة أيام بينما في الإناث يبدأ الإنقسام أثناء فترة الحمل (Fetal life) وتتوقـــف لفترة طويلة تبلغ ١٢سنة وحتى البلوغ تقريبا ، شكل رقـــم (١-٥) ويبـــدأ تكوين الحيوانات المنوية عند البلوغ ويستمر مدى الحيـــاة وتعـــرف الخلايـــا الأولية كما سبق بأمهات المنى (Spermatogonia) و التي توجد متجاورة مـــع الغشاء القاعدي للأوعية المنوية (Seminiferous tubuly) وبعد الميـــلاد تبقـــى أمهات المنى ساكنة حتى البلوغ عندما تعاود نشاطها التكوينـــي مـــن جديـــد ويصاحب عملية تكوين الحيوان المنوي إستقرار وظائف الخصية (Tests)

ولأمهات المنى نوعين :

أ- نوع ينتج أو يولد أمهات المنى الأخرى .

ب- نوع يتطور ليصبح حيـــوان منـــوي نـــاضج ويتطـــور ليعطـــى حيوانات منوية أوليـــة (Primary spermatocytes) تدخـــل إنقســـامات خلوية إختزالية وتنقســـم لحيونـــات منويـــة ثانويـــة Secondary) (spermatocytes لـــها نفـــس العـــدد الأحـــادي (Haploid) مـــن الكروموسومات ثم تنضج لتكوين الطلائع المنوية (Spermatids) وبعكس الإنقسام المباشر: الميتوزي (Mitosis) و أطواره الأربعة [الطور التمهيدى (Prophase) والطور الإســـتوائي (Metaphase) والطور الإنفصـــالي (Anaphase) والطـــور النـــهائي (Telophase)] فعملية الإنقسام الإختزالي تؤدى لإختزال عـــدد الكرموســـومات الطبيعي [ثنائى : Diploid] للنصف [فردى : Haploid] .

ويؤكد الإنقسام الإختزالي : الميوزي الأهمية البيولوجية لعملية التطـــور من خلال إنتاجية متحكم فيها بالرغم من أن كل جاميط يجب وأن يتلقى واحـد من كل زوج كروموسومي وعملية تلقى الكروموسوم الأبوي أو الأمي عملية

تكوين بمحض الصدفة (عشوائية) وهذه حقيقة لكل من الثلاثـــة والعشـــرين زوج كروموسوم بالإنسان .

ويعد الإنقسام الإختزالي : الميوزي أكثر المراحل إســتجابة وحساســية للكيماويات السامة والملوثات . ويتضمن إكتمال الطلائع المنويـــة وتطورهـــا لتصبح حيوان منوي كامل .

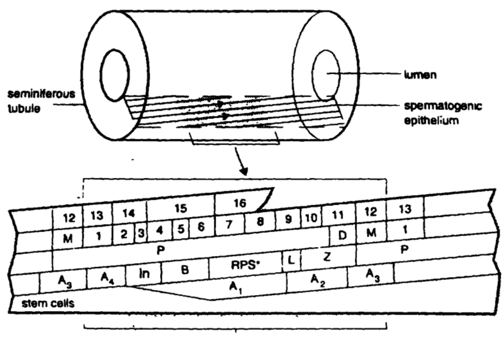
عدة تحولات في تكوين الحيـــوان المنـــوي (Spermatogenesis) و الـــتي تتضمن بدورها إعادة تنظيم نووي و سيتوبلازمي مكثف ، حيث تتكثف النـواة وتصبح رأس الحيوان المنوي (Sperm head) والجسمين المركزييـــن (Two centrioles) أو جزء من أجسام جولجي وتصبح الأكروسوم (Acrosome) أمـــا الميتوكوندريا فتتركز في غلاف (Sheath) يقع بين الجسمين المركزيين ،حيث يتراوح الوقت اللازم لطور الحيـــوان المنـــوي الخصـــوي (Spermatogenic testicular) حوالي ٤٨ يوم بالفئران و ٦٢ يوم بالإنسان بينما يتراوح الوقـــت الكلى اللازم وحتى الحيوان المنوي القادر على إختراق البويضة حوالـــي ٥٢ يوم بالفئران و ٥٣ يوم بالإنسان ، جدول رقم (١-٣) .

جدول رقم (١-١):الفترات الدنيا المستغرقة في تكوين الحيوان المنوي بالأيام :

نوع الفئران	فترة ما قبل الانقسام الإختزالي Pre- meiotic period	فترة الانقسام الإختزالي Meiotic period	فترة ما بعد الانقسام الإختزالي Post meiotic period	فترة تكوينه وحتى قذفه Onset Spermatogenesis Up to Ejaculation
Rat	٢٥	١٧	٣٢	٧٤
Mouse	١٧	١٢	٢٣	٥٢

والتغيرات الفسيولوجية والملاحظة بالحيوان المنـــوي وبـــأنواع مختلفـــة عندما تمر بطول أنابيب الخصية والبربخ تتضمن سعة الإخصاب وتغـــيرات في الحركة والجفاف المستمر للسيتوبلازم وإنخفاض المقاومة للبرودة وتغـــير فى التمثيل وأختلافات فى نفاذية الغشاء حيث أكثر من ٥٠٠ مليون حيوان

منوي يتم قذفهم في المرة الواحدة و تحتوى كل قذفه على مدى معيـــن مـــن الحيوانات الطبيعية (ناضجة و غير ناضجة) و الحيوانات الغير طبيعية .



<u>شكل رقم (١-٥)</u> : رسم تخطيطي يمثل تكوين الحيوان المنوي في الفئران

حيث : A1,A2,A3,A4,In,B : أجيال أمهات المني

RPS : راحة الخلايا المنوية الأولية

L,Z,P,D,M : المراحل المتعاقبة للإنقسام الإختزالي (الميوزي)

المراحل من ١-١٦ : تطور طلائع المني حتى القذف

أما عملية التبويض (Oogenesis) وتكوين البويضة حيث تنشق وتتكـــون المبايض كما سبق خلال عملية التطور الجنيني من الحافة الجرثومية وتـــهبط في الحوض في المرحلة الأولى لحياة الجنين .

وتوجد عوامل داخلية و خارجية يمكنها أن تؤثر في التطور الجنينـــي ، ففي خلال فترة حمل الجنين فإن طلائع الخلايا الأولية : المنتشة Primordial) cells (أو تكوين أمهات البويضة (Oogonia proliferate) خلال قشـــرة مبيــض الجنين وتحاط تباعا بخلايا طلائية لتكون الحويصلة الأولية (Primary follicle) و بعد الميلاد بفترة قصيرة تتحول لخلية البيضة (Oocyte) و التي تواصـــل زيادتها في الحجم فتصل حجم خلية البيضة حوالي ســـبعة أضعـــاف حجـــم أمهات البيض وتحاط بطبقة عديدة الخلايا من خلايا مكعبة (Cuboidal cells) .

ويوجد بالإنسان ٣٠٠-٤٠٠ ألف حويصلة عند الميلاد بكل مبيـــض و بعد الميلاد يموت الكثير من هذه الحويصلات و أي مادة تؤدى لتخريـــب أو ضرر بخلية البيضة فإنه يسرع (يعجل) من إنخفاض المســـتوى و بالتـــالي لإنخفاض الخصوبة في الإناث .

ويتبقى تقريبا نصف عدد خلايا البيض (الموجودة عنـــد الميـــلاد) و يصل عددها إلى ٢٥ ألف عند بلوغ الثلاثون عام .وعلية فإن حوالـــي ٤٠٠ ألف حويصلة أولية سوف تعطى بويضة ناضجة خلال حياة المـــرأة ، شـــكل رقم (١-٦) .

وتتكون الخلايا الجرثومية بإناث الثدييات قبل الميلاد و بعد فترة قصـــيرة تقف كل الخلايا الجرثومية بالمبيض عند مرحلة البيضة الأولية (Liplotene) وتظل خلايا البيض في هذه المرحلة (Meiotic) حتى تتحول لبويضات .

وبعد البلوغ (Menopause) تبدأ الحويصلات في عـــدم البقـــاء طويـــلا بالمبيض وتظل الحويصلات بمرحلة الحويصلة الأولية بعد الميـــلاد وحتـــى البلوغ حيث يبدأ عدد من الحويصلات في النمو خـــلال كـــل دورة مبيضيـــة (Ovarian cycle) ومع ذلك يفشل معظمها في الوصول للتضج .

و بالنسبة للحويصلة التي تستطيع النمو فأول ما يحدث هو زيـــادة فـــي حجم خلية البيضة الأولية وخلال هذا يظهر سائل يملأ الفراغات بين خلايا

الحويصلات و الذي يتحد معه مكونا تجويف (Antrum) وهــذا النــوع مــن التطور مميز للثدييات .

وتمثل مرحلة حويصلة جراف (Grafian) و بإستمرار نمو الحويصلـــة فإن خلية البيضة تكون منغمده أكثر في مركز تجويف (Antrum) المتضخم و الذي تكون مدفونة (burried) في الخلايا القاعدية للحويصلة المسماة بحـــامل البويضات (Cumulus Oophorus) .

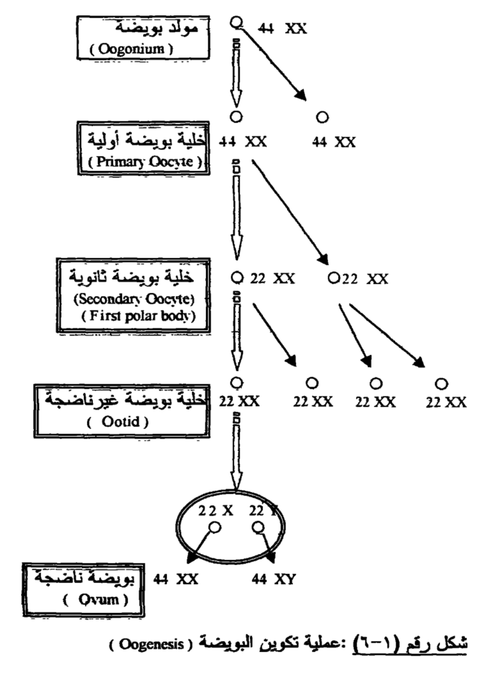
وخلية البيضة الأولية تدخل في إنقسامين نووين خاصين وتنتـــج أربعـــة خلايا تحتوى كل منها على نصف عدد الكروموسومات .

ففي المرحلة الأولى من الانقسام الإختزالي (الميـــوزي) تكــون خليـــة البيضة الأولية نشطة وتخلق حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) والــبروتين المنفصل و المعد لدخوله المرحلة التمهيدية الخضريــــة (Prophase) حيــث يتضاعف محتوى الحمض بهذه المرحلة فكروموسومات هذا الطور كل منـــها صورة في المرآة للآخر وكل كروموسوم متضاعف ينجــذب للــتزاوج مــع شبيهة : قرين (Homologous) ليكون الطور الرباعي (Tetrad) .

وتتصل الكروموسومات ببعضها عند الجسم المركــــزي : الســنترومير وتبدأ المجاميع الرباعية في التشابك جنبا إلى جنب ، وقبــل الانفصــال فــإن الكروموسومات الشبيهة (القرينة) تتبادل مادتها الوراثية من خــلال عمليـــة العبور الوراثي (Crossing over) و المسؤلة عن الاختلافات النوعيـــة بيــن الجاميطات الناتجة .

والمراحل المتتابعة للإنقسام الميتوزى توزع المجاميع الرباعيـــة علـــى خلايا الابنة (Daughter) بحيث كـــل خليـــة تتضمـــن نصـــف العـــدد مـــن الكروموسومات .

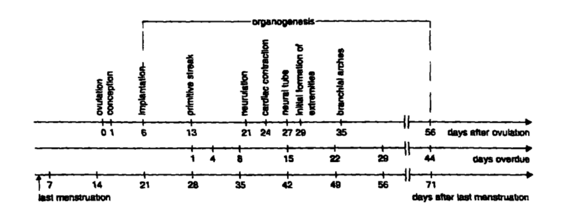
وفى الطور النهائى (Telophase) تتكون خلية بيضة ثانوية و جسم قطبـــي وتكون متماثلة وراثيا حيث مجاميع أزواج الكروموسومات و كذلك أجزائــــها ربما تكون تبادلت .



شكل رقم (١-٦) :عملية تكوين البويضة (Oogenesis)

وتدخل خلية البويضة الثانوية دورة الإنقسام الثانية بسرعة ، شكل رقم (٢-٧) . حيث ينشق كل كروموسوم طوليا بسرعة وتتكون البويضة و الأجسام القطبية الثلاثة والتي يحتوى كل منها على نصف العدد من الكروموسومات ونصف كمية المادة الوراثية .

ويلاحظ أنه بالرغم من أن البويضات الأربعة أنويتها متكافئة إلا أن توزيع السيتوبلازم بها غير متكافئ وتكون النتيجة بويضة كبيرة وثلاث بويضات صغيرة وتعرف الأجسام القطبية والتي تتحلل فيما بعد وتنطلق البويضة من المبيض في مرحلة الخلية البيضة الثانوية في حين تتم المرحلة الثانية للانقسام الإختزالي (الميوزي) في قناة المبيض بدخول الحيوان المنوي .



شكل رقم (١-٧) : المراحل المختلفة لعملية التبويض

الإخصاب (Fertilization) :

تساهم البيضة (Ovum) في عملية الإخصاب بجينـــات الأم فـــي نـــواة البويضة المخصبة وتلقح بحيوان منوي واحد وطـــرد البـــاقي . وتحتـــوى البيضة على الغذاء الكافي لحياة الجنين المبكرة .

والغشاء الداخلي للبيضة من مادة الفيتلين (Viteline) ويوجـــد بالخـــارج غشاء سميك قطرة ٠,١٤ ملم و يحيط بها غطاء أو كبســـولة تعـــرف بأســـم (Zone pellucida) و التي تزيد من قطر البويضة الكلى في الإنســـان (٠,١٥ ملم) و يوجد خلف هذه الكبسولة ما يســـمى ب (Corona radiata) والمنشقة من الحويصلة و تحيط بالبيض خلال مروره بقناة المبيض .

وعلية فتكون ونضج وتقابل كل من الخلية الجرثومية لكل مـــن الذكـــر و الأنثى هي الأساس الفعلي الأولى لإتحادهما في خلية واحدة لتكويـــن الخليـــة المتجمعة : الزيجوت (Zygot) و نفاذية الحيوان المنوي للبويضة و إتحـــادهم معا و إتحاد مكونات أنويتهم معا وتكوين نواة واحدة هي الزيجـــوت تعـــرف بعملية الإخصاب .

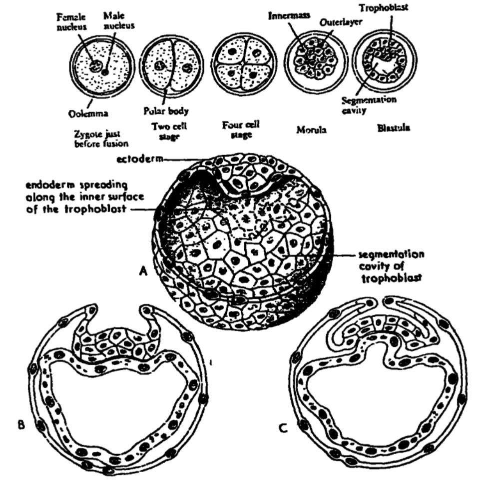
ويعتمد الإتحاد بينهما على حالة النضـــج المســـبقة لكـــل مـــن الخليـــة الجرثومية للذكر و الأنثى ففي معظم الثدييات يجب أن يتحلل الجسم القطبـــي الأول بينما يبقى الجسم القطبي الثاني في حالة ساكنة قبـــل نفاذيـــة الحيـــوان المنوي وأخذه لمكانة .

ويستمر الإنقسام الميتوزي الثاني ويكتمل خـــلال خطـــوات الإخصـــاب الأولية ، و لكي ينجح الحيوان المنوي يجب أن تكون حركته عالية وفى حالـة وظيفية عالية الحيوية كالبويضة تماما ، شكل رقم (١-٨) .

ويجب أن تبقى البويضة والحيوان المنوي بقناة المبيض حوالي خمســـة ساعات لتكتمل سعتها وإستعدادها للإخصاب والذي يمكـــن تقســـيمه لثلاثـــة أطوار هي :

الطور الأول : وهو طور اختراق الحيوان المنوى للبويضة .
الطور الثاني : وهو طور تنشيط البويضة .
الطور الثالث : وهو طور إندماج أنوية كلاهما .

وبمعظم الحيوانات فإن حيوان منوي واحد هو الذي يجد طريقة لداخـــل البويضة . وفى لحظة إتصال الحيوان المنـــوي بالبويضَـــة للاســـبيرماتوزوا المخصب (Fertilizing Spermatozoa) تحدث تغيرات سريعة في تركيب قشـــرة البيضة والتي من شأنها خفض إمكانية النفاذية للحيوان المنوي الثاني المـهاجم للبويضة ولكنها لا تكون مانعة للاختراق كلية .



شكل رقم (١-٨) : التغيرات المورفولوجية أثناء مراحل عملية الإخصاب وتنغمد البلاستيولا أثناء التطور وتغطي بالسائل الأمونيومي

وتتكون خلال الدقيقة التالية طبقة غير منفذة للحيوان المنــــوي الداخــل لسطح البويضة .
وتفرز الحيوانات المنوية للثدييات إنزيم هياليورونيديز (Hyaluronidase) والموجود في الأكروسوم (Acrosome) وهو إنزيم قادر على إذابــــة غشــاء البيضة ليوفر طريق خلال الخلايا للإتصال بخلايا (Corona radiata) . ويعتبر حمض الهياليورونيك (Hyaluronic acid) كمادة إسمنتية للخلايا الداخليـة ثم تحاط منطقة (Pellucida) بخلايا الكورونا المنشقة .

ومن الخلية الفردية المخصبة (الزيجوت) تبدأ الخلايا فــي النشــوء و التكشف حتى تصل إلى أكثر من تريليون خلية ولأكثر من مائــة نــوع مــن الخلايا التي تظهر في الكائن البالغ .
ويستمر تضاعف الخلايا بمعظم الأنسجة على مدى الحياة حيث يتخلـص الجسم من الخلايا الميتة (٠١,٠٠ %) كل أربعة و عشرون ســاعة ، ويتـم تجديدها وتتميز الأنسجة المختلفة بمعدلات تحول تماثل تحول خلاياها .

وعلى مدى حياة الذكر والأنثى ولأكثر من ست عقود ينتــج كدريليـون (Quadrillion) مقوى وعلى العكس بالإناث فهي تولد و بها ٣٥٠ ألف خليــة بيضة متوقعة في طور الإنقسام التنافري (Diplotene) ويتناقص هــذا العـدد بسرعة بسبب عملية التبويض (Ovulation) و الدورة الشهرية (Atresia) .

والعدد الكروموسومي متماثل في الخلايا الجسمية وكذلك الخلايا الجنسية الغير ناضجة ، ففي الإنسان يوجد ٤٦ كروموسوم موزعـــة فــي ٢٣ زوج كروموسومى وباستثناء واحد فإن كل كروموسوم يتشابه شكليا ووظيفيا مــع قرينه .
وفى الأنثى يوجد ٢٣ زوج مختلفة الأنواع من الكروموســومات بينمــا يوجد زوج واحد بالذكر مختلف وهو ما يؤدى في النهاية إلى وجود ٢٤ نـوع مختلف . كما تختلف عدد الجينات بكل كروموسوم من واحد لآخــر داخـل النواة ، ولكن التوزيع العام متماثل في جميع الأنواع .

وتحتوى كروموسومات الإنسان على ثلاثون ألف زوج أو أكثر من الجينات وهى أماكن حدوث الطفرات (التغير الدائم في التركيب الوراثي و الذي ينتقل إلى النسل) .

الحاجز الدموي الخصيبي (Blood Testis Barrier : BTB) :

يقوم هذا الحاجز بتنظيم إختراق الكيماويات والسموم الخارجيه للخلايا الجرثومة الذكرية في الأنابيب المنوية (Seminiferous tubules) حيث تعتمد نفاذية :

- المواد السامة الغير إليكتروليتيه (Non-electrolytes) عبر هذا الغشاء على الحجم الجزيئي لها خلال الثقوب المملوءه بالماء فى الغشاء .

- ومن جهة أخرى فنفاذية المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية خاصة المواد الأيونية والتي يختلف قيم معامل تأينها (Dissociation constant :pK a) فأنها ترتبط أفضل بمعدل الذوبانية في الليبيدات (معامل التجزيئي) . فأنتقال المواد الكيماوية من الدم إلى الأنابيب المنوية يماثل إنتقالها من الدم للسائل النخاعي (Cerebrospinal fluid) .

ويتضح مما سبق أن هذا الغشاء نظام خلوي معقد يتكون من أغشيه تحيط بالأنابيب المنوية و من طبقات عديدة من أمهات الخلايا المنوية المنتظمة داخل الأنابيب وهو بدوره ما يعوق إختراق كثير من المواد الكيماوية الغريبة عبر الخلايا الجرثومية الذكرية ، لذا يجب وضع هذا الحاجز في الاعتبار إضافة إلى حركيات : كينيتيكية (Kinetics) هذه المواد الكيماوية عند تفسير نتائج السمية البشرية .

ومن الأهمية بمكان هنا التنويه بأنه لا يوجد مثل هذا الحاجز في المبيض ومع ذلك فللمبيض قدرته على التمثيل الحيوي لبعض المواد الأساسية الخارجية .

و تعتمد استمرارية حياة أي نوع من الكائنات الحية على اكتمال جـهازها التناسلي ، حيث تقوم الجينات الموجودة على كروموسومات الخلايا الجنسية الجرثومية بنقل الشفرات الوراثية للمعلومـات (Genetic information) مـن أجيال سابقة فتتحكم في تميز أو تكشف (Differentiation) تكوين الأعضاء .

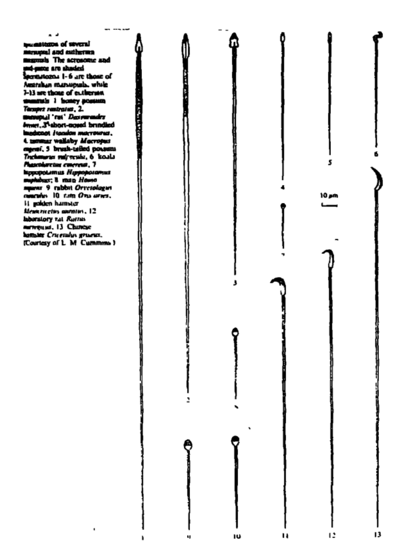
وتحت الظروف العادية تقوم الخلايا الجنسية بحفظ تراكيـب ووظـائف الكائن الحي خلال فترة حياته ومن جيل لأخر . ولكن ليعيش الإنسـان فـي بيئته الآن و معه على الأقل عشرة آلاف مادة كيميائية مختلفة التركيب علاوة على ما يضاف إليها سنويا من ٧٠٠-١٠٠٠ مركب جديد حيث تكمـن قـوة هذه المواد و سميتها على المراحل الحرجـة الخطـرة (Vulnerable stage) للتطور من الحمل (Pregnancy) وحتى الولادة و التي تظـهر الظواهـر و الأعراض السامة والغير مفهومة جيدا .

ولقد نال تأثير هذه العقاقير و الكيماويـات وكذلـك الملوثـات البيئيـة (Environmental pollutants) على الجهاز التناسلي بالإنسان الاهتمـام الرئيسـي من حيث الصحة العامة (Public health) حيث تتزايد الآن الأضرار الناجمـة عن هذه الكيماويات على الخلايا الجنسية مسببة العقم (Sterility) وغيره مـن المظاهر .

ففي الولايات المتحدة الأمريكية وجد مؤخرا أن ذكور العمال (الرجال) المتعرضين لمادة ٢,١-داى برومو-٣-كلورو بروبان (1.2-dibromo-3- chloro propane : DBCP) أصيبوا بالعقم وبفحص حيواناتهم المنوية وجدت أشـكال غير طبيعية ، شكل رقم (١-٩) مثل :

- ظاهرة قلة الحيوانات المنوية :أوليجوسبرم (Oligospermia) .
- ظاهرة الحيوانات المنوية الغير حية : آزوسبرم (Azospermia) .
- ظاهرة غياب الحيوانات المنوية عموما (General aplasia) .

كذلك كان الحال مع عمال مصانع البطاريـات وعمـال المنـاجم (لتأثرهم بسمية الرصاص) و عمال مصانع المذيبات (لتأثرهم بـالزيلين) حيث لم يسلموا أيضا من تلك الأعراض السابقة حيث كـانوا يعـانون مـن إنخفاض عدد الحيوانات المنوية وظهور الأشكال الغير طبيعيـة منـها مـع درجات متفاوتة من عدم الحركة و الحيوية .



شكل رقم (١-٩) : الحيوان المنوي والأشكال الـــــطبيعية له

هذا بالأضافة إلى أن بعض العقاقير العلاجية (Chemotherapeutics) مثل عقار داى إيثيل ستيل بسـتـرول (Diethyl stilbestrol :DES) و البوراكــس و عنصر الكادميوم و مركب ميثيل الزئبق و مركب هكســـافلورو أســيتون (Hexa fluoro acetone : HFA) وكذلك الأدوية المستخدمة في علاج السـرطان تؤدى لحدوث سمية للأجهزة التناسلية سواء للذكور أو للإناث عــلاوة علـــى الضرر الوراثي بالخلايا الجنسية .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنويه بأن تقيم المواد الكيميائية على صفة التكاثر بالإنسان غالبا ما تكون صعبة لتعقد عملية التناسل علاوة على احتياجها لفترة طويلة لنضج وتطور وإكتمال الأجهزة التناسلية للنسل الناتج وعلية فمظاهر التطور التكويني الظاهرة غير كافية للدلالة وبالتالي يصعب تقيم التأثيرات الضارة نتيجة التعرض لها ففي الإنسان لوحظ موت أكثر من ثلث الأجنة الأولية وأيضا حالات إجهاض لحوالي ١٥ % من حالات الحمل بشكل تلقائي حيث وجد أن نسبة ٣ % منها بها عيوب في تطور الأجنة. وليس التشريح الداخلي وتزداد هذه النسبة من العيوب بتقدم العمر ويكون للجانب الوراثي مسئولية تصل من ٢٠ % -٣٠% من هذه العيوب أما عوامل البيئة فمسئولة عن ٦% منها وباقي نسبة العيوب غير معروف مسببها وربما تتمثل في حدوث اندماج بين العوامل الوراثية والبيئية معا .

ونظرا لفرط حساسية الغدد التناسلية وتأثرها بالكيماويات وخطورة التغيرات التشوهية وجب على علماء السموم أن يكونوا على دراية كاملة بالمفاهيم الأساسية والرئيسية بعمليات تكوين الأعضاء التناسلية والبولية فخلال عملية التطور فإن أنظمة التناسل والبول التي يكونا معا الجهاز البول تناسلي (Urogenital system) والمتلازمان معا في إتصلات متداخلة خاصة في الذكور وذلك من خلال قناة عامة للصرف وهى القضيب(Penile urethra) ولمزيد من المعرفة لهذا التلازم والتداخل سوف يدرس كل جهاز على حدة .

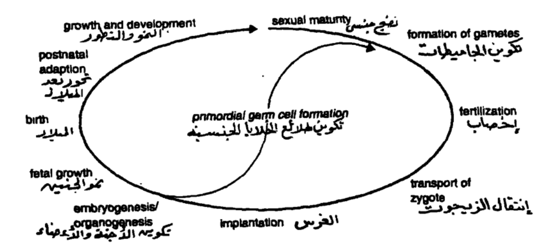
وتوكسكولوجيا التناسل(Reproductive Toxicology) هي المساحة الموضوعية هنا وهي المتعلقة بأسباب وآليات السموم وكيفية منع الإضطرابات خلال الدورة التناسلية و المحثه بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية .

عند دراسة السمية التناسلية يجب على الباحث الاهتمام بالعوامل التي من شأنها إنتاج نسل طبيعي سليم (صحي) حتى يتسنى له تفهم أسس استجابة الجهاز للسموم و تتلخص هذه العمليات في :

- الحفاظ على السلالة الجنســـية (Preservation of Germline) :مـــن خلال دراسة امكانية تأخير طفرات غير مميتة (Non- lethal mutations)
- تكوين الجاميطات (Gametogenesis) : من خلال دراســـة التـــأثيرات على تكوين الخلية الجنسية وذلك بدراسة تكوين كل من الحيوان المنـــوي والبويضة (Spermatogenesis & Oogenesis) .
- انفراد و انتقال الجاميطـــات (Gametes release & transport): وذلـــك بتقدير التأثيرات على النشاط العضلي الطبيعي و الإخراجي .
- الإخصاب (Fertilization) : وذلك من خلال فحص التـــأثيرات علـــى البويضة المخصبة : الزيجوت(Zygote) والتغـــيرات فـــي بيئـــة الرحـــم المتأثرة بعملية الغرس (Implantaion) شكل رقم (١-١٠) .
- الإنقسام والتحوصل قبل الغـــــرس (Preimplantation : Cleavage & Blastocyte) وذلك من خلال تقدير نفاذية المواد الكيماوية ويكون التـــأثير هنا مميت للجنين(Embryo lethality) أكثر منة مشوه (Teratogenenic) .
- الغرس (Implantation) : وذلك من خلال دراسة التأثيرات الداخليـــة لسوائل بيئة الرحم (Endomelrium uterin fluids) و حركته خلالها .
- التغيرات الأيضية بالأم الحـــامل (Metabolic changes) : ويتـــم ذلـــك بدراسة التغير في حساسية الأم خلال الحمل .
- فترة الجنين (Embryonic period) : وتتم من خـــلال تقديـــر التـــأثيرات التشوهيه خلال عمليات تميز أو تكشـــف أنســـجة الأعضـــاء وتكوينـــها (Tissue differentiation) .
- فترة الحمل والنمو قبل الـــــولادة (Fetal period & Prenatal growth) ووظائف البلوغ (Maturation functions) : وذلـــك مـــن خـــلال فحـــص التأثيرات العكسية لتأخير النمو وقبل النضج .
- وظائف المشـــيمة وعلاقـــات الأم (Placental functions & Maternal concepts) : بفحص التأثيرات العكسية على سريان الدم وتبادل المواد الغذائية ووظائف الغدد الصماء (Endocrine functions) .
- فترة الميلاد والتأقلم لما بعد الولادة (Birth & adjustment to Postnatal existence): وتتم بدراسة الإرتباط بين عمليات التمثيل والتوزيـــع حيـــث الكائن الحي عالي الحساسية والاستجابة .

• الرضاعة وعناية الأم بالنسل (Lactation & Off spring maternal care) :
وذلك من خلال فحص التأثيرات العكسية علـى الرضاعـة والتغـيرات بنوعية لبن الأم وكميتة وتكوينه والسموم وممثلاتها المفرزة به .

• فترة بعد الولادة والبلوغ (Postnatal growth & Off spring maturation)
وذلك بتقدير التأثيرات نتيجة التعرض بعد الـولادة خاصـة للأعصـاب المركزية و الأنظمة الغديه الداخلية و التي لها أهميتها الخاصة .



شكل رقم (١-١٠) : المراحل المختلفة في الدورة التناسلية

وكما سبق فإن توكسيكولوجيا التناسل هي موضوع الكتـاب والمتعلقـة بأسباب وآليات وتـأثيرات مادة السم على الدورة التناسـلية (Reproductive cycle) حيث تمثل السمية التناسلية التأثيرات الضارة للكيماويات على الذريـة : النتاج (Progeny) أو تلف وفساد الوظائف التناسلية لكل من الذكر والأنثى .

وتطور السمية (Developmental toxicity) تتضمـن التـأثيرات العكسـية المحثه قبل البلوغ (Prior attainment) في الفترة الجنسية أو فترة نمو الجنيـن في مراحله الأولى وهنا تظهر بعد البلوغ .

وعلية فسمية الجنين في مراحله الأوليـــة والأخـــيرة (Embryo / Feto toxicity) تتضمن التأثيرات السامة على المفاهيم الناتجة من التعريض قبـــل الولادة (Prenatal) وتتضمن الوضع الغير عادى بعد الولادة (Postnatal) الظاهرة لهذه التأثيرات .

أما التشوهات الجنينية (Feto Teratogenicity) نتيجة السمية ســـــواء فـــي مراحله الأولى أو الأخيرة بزيادة أو خفض تكرار الاضطرابات التركيبية فـــي الذرية (النسل) و الذي يظهر كعيوب في المواليد (Birth defects) للتركيب الطبيعي ..

والمراحل المختلفة للدورة التناسلية هي جزء من العمليات المستمرة فـهي تمثل مراحل مختلفة للتطور كل منها لـــها حساســيتها الخاصـــة للمركبـــات الكيميائية و العقاقير الدوائية ، جدول رقم (١-٢) و الذي يوضح الحساســـية الخاصة خلال هذه المراحل المختلفة للتطور بالذكر و الأنثى .

جدول رقم (١-٢) : الحساسية المتخصصة للمراحل المختلفة للتطور في كل من الذكر و الأنثى :

مرحلة التطور	الأعضاء أو الوظائف المتأثرة – الأنثى	الأعضاء أو الوظائف المتأثرة – الذكر	التأثيرات المحتملة
تكوين طلائع الخلايا الجنسية:المنتشية (Primordial germ cell formation)	تكوين البويضة (Oogenesis)	تكوين الحيوان المنوي Spermatogenesis	عقم جزئي (Partial Sterility) تلف خلايا المنى (Sperm) والبويضة (Ovum)
تكوين الجاميطات (Gametogenesis)	*تكوين البويضة (Oogenesis) خلال التطور الجنيني *إزدواج الجين Gene duplication *إنقسام الخلية Cell division	*تكوين الحيوان المنوي خلال التطور الجنيني (Spermatogenesis) *إزدواج الجين *إنقسام الخلية *نضج المنى *تأثيرها على خلايا Sertoli *تأثير الهرمونات على الخصي	*عقم *خصوبة جزئية Partial fertility *تلف خلايا المنى أو البويضة *شذوذ كروموسومى Ch. Aberrations *التأثير على الطمث menstruation *بلوغ سن اليأس Onset of menopause *أضطراب في الاتزان الهرموني *تغير بنسبة الجنس
الإخصاب: Fertilization	*قناة البيض: إنقباض القناة الإفراز التأثير الهورمونى على الخلايا المفرزة و العضلات *الرحم (Uterus) : انقباض الحم الإفراز التأثير الهورمونى على الخلايا المفرزة و العضلية	*أعضاء تناسلية ثانوية : حركة و كمية المنى التأثير الهورمونى على الغدد *الجهاز العصبي : انتصاب (Erection) قذف (Ejaculation) سلوك (Behavior) دهن (Lipids)	فقد القدرة عقم خصوبة جزئية شذوذ كروموسومى تغير في نسبة الجنس تغير بطبيعة الجنس تأثر خلايا المنى
الغرس Implantation	تغير في بطانة طلائية الرحم تغير بإفراز الرحم التأثير الهورمونى على الخلايا المفرزة		*إجهاض تلقائي Spontanious abortion *إعادة امتصاص *شذوذ كروموسومى *خصوبة جزئية *ولادة جنين ميت *نقص في وزن المولود

تابع :

مرحلة التطور	الأعضاء أو الوظائف المتأثرة		التأثيرات المحتملة
	الأنثى	الذكر	
النشوء الجنيني : Embryogenesis	* بالرحم (Uterus): -تطور مشيمة الجنين - انقسامات بالخلية. - تكشف الأنسجة. - إنتاج الهرمون . - النمو.		- إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - تشوهات في النسل(الذرية) - شذوذ كروموسومى. - تغيرات في نسبة الجنس . - ولادة جنين ميت. - نقص وزن المولود.
تكوين الأعضاء: Organogenesis	*المشيمة(Placenta) - انتقال الغذاء. - إنتاج الهرمونات. - الوقاية من المواد السامة. *الجنين (Embryo): - تكوين الأعضاء. - النمو. إمداد الغذاء من الأم للجنين.		- تشوهات في النسل(الذرية) - إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - شذوذ كروموسومى. - تأخير النمو والتطور. - تسرطن عبر المشيمة.
تطور الجنين قبل البلوغ Fetal Devolopment . Peri natal.	*الجنين بمراحله الأخيرة(Fetal) : - النمو والتطور . *الرحم (Uterus): - إنقباض الرحم (Contractility). - تأثير الهرمونات على الخلايا والعضلات. الإمداد الغذائي من الأم للجنين.		- ولادة قبل اكتمال النضج. - تشوهات في النسل(الذرية) . - ولادة جنين ميت. - الموت للجنين عقب الولادة. - نقص وزن المولود.
ما بعد الميلاد : Post natal))	حياة طفل الرضاعة Survival of Child lactation		- تأخر النمو العقلي (Mental). - موت الطفل . - تأخر التطور. - اضطرابات أيضية ووظيفية.

الباب الثاني

التحول الحيوي

التحول الحيوي (Bio transformation) :

تدخل السموم والملوثات البيئية والكيماويات الخارجيـــة والمنتشـرة و الملوثة لمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتي تصل فـــي النهاية إلي جسم الكـــائن الحـــي فـــي عمليـــات تحـــول حيـــوي : تمثيلـــي (Biotransformation : Metabolism) بواسطة إنزيمات تؤدى إلـــى تغيـــير فـــي تركيبها أو تؤدى لتكوين نواتج وسطية مرتبطة أو مقترنـــة (Conjugated products) والتي ربما تكون أكثر سميه من المركب الأصلـــي فعلـــى ســـبيل المثال المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقـات (Polycyclic hydrocarbons) يرجع تأثيرها السام على الخلايا إلى ممثلاتها كتفاعل الإيبوكسيد (Epoxides) مع حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وحمـــض الريبونيوكليـك (RNA) والجزيئات الكبيرة الأخرى . فالمستوى الثابت للإيبوكســـيد داخـــل الخلايـــا المستهدفة لعضو ما هو دالة لمعدل التمثيل ومعدل التكوين والإنهيار وكذلـــك حساسية هذا العضو لهذا الممثل السام .

ولذلك فمعدل تكوين الإيبوكسيد ونشاط الإنزيم النازع للسمية في الأنســـجة المختلفة هي المحددات الهامة للسمية النوعية للنسيج وهذه الأنشطة النســـبية المتخصصة (النوعية) لإنزيمات :

- آريل هيدروكربون هيدروكســـيليز -Aryl Hydrocarbon Hydroxylase : AHH)
- إيبوكسيد هيدروكسيليز (Epoxide Hydroxylase : EH)
- جلوتاثيون –كب–ترانسفريز (S- Transferase : GST-ST– Glutathion)
- سيتوكروم ب–٤٥٠ بخصيتى وكبد البالغين ، جـــــدول رقـــم (٢–١) شكل رقم (٢–١) .

جدول رقم (٢-١) : النشاط الإنزيمي ومحتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ بميكروسمومات خصية الفئران البالغة :

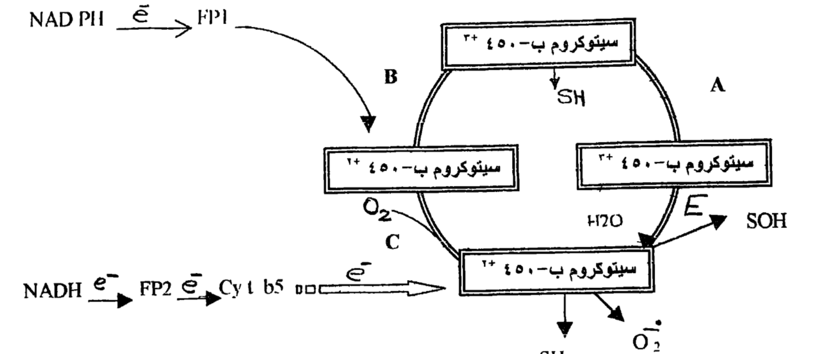
الإنزيم	النشاط و المحتوى	
	الكبد	الخصية
جلوتاثيون-كب-ترانسفريز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	٤١,٢٩±٢,١	١٩,٩٩±١.١
إيبوكسيد هيدريز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	١٠,٨٥±١,٦٨	٠,٧٧±٠,٠٦
آريل هيدروكربون هيدروكسيليز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	١٠٦±٨,٣	٥,١٧±٠,٥٨
محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	٠,٨٥±٠,٠٣	٠,١٢٥±٠,٠١٨

كذلك ثبت وجود نشاط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) و الإنزيمات المحللة للإيبوكسيدات كذلك السيتوكروم ب-٤٥٠ .

والجدول التالي رقم (٢-٢) يمثل توزيع وكميات هذه الإنزيمات بخلايا أنسجة الجهاز التناسلي حيث كان نشاط وتوزيع هذه الإنزيمات بالخلايا أكبر مرتين عن مثيلتها بالخلايا الداخلية للأنابيب المنوية ، وعلى العكس وجد أن نشاط الإنزيمات النازعة للسمية : إيبوكسيد هيدروكسيليز (EH) بالأنابيب المنوية أكثر مرتين عما هو موجود بالخلايا الداخلية .

وبالرغم من أن نشاط إنزيم آريل هيدروكربون هيدروكسيليز (AHH) و السيتوكروم ب-٤٥٠ يلعبا دورهما الهام في سمية الخلية الجرثومية لمادتي :

- ٢،٣،٧،٨-تترا كلورو -بارا-ديوكسين
- بنزو بيرين (Benzopyrene)



<u>شكل رقم (٢-١)</u>: نشاط إنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠مونو أكسيجينيز

لذا فالتعرض للكيماويات والسموم والملوثات البيئية تخفض المستويات المعنوية من نشاط الأنظمة الإنزيمية بخصي الذكور و غدة البروستاتا (Prostate) مما يسبب سمية وراثية بالخلايا الجرثومية وورم سرطاني وراثي (Tumorigenicity) في غدة البروستاتا .

جدول رقم (٢-٢) : توزيع وكميات الإنزيمات ومحتوى السيتوكروم بخصية الفئران البالغة

الإنزيم	النشاط المتخصص و المحتوى	
	Interstitial	Spermatogenic
جلوتاثيون-كب-ترانسفريز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	٦٥,٣±٤,٨	١١٩±٦,٨
إيبوكسيد هيدريز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	١,٠٩±٠,٣٢	٢,٣٦±٠,٥٢
آريل هيدروكربون هيدروكسيليز (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	٥,٩٨± ٠,٥٨	٣,١٨±٠,٣٢
محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/مللجم بروتين)	٠,١٩٦	٠,٠٨٤

إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA-Repair) :

توجد العديد من الأدلة على أن الثدييات تقوم بالتعرف علـــى و إزالـــة تلف الحمض النووي نتيجة التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) كالســـموم والملوثات البيئية .

وتوجد ميكانيكيتين تتمكن بها الثدييات من إصلاح الحمض النووي وهى:

١-ميكانيكية القص والإلتئام (Excision repair : Cut & Patch) :

حيث يتم التعرف على المنطقة من الحمض بنظام إنزيمي معقد ويقـص الجزء المخرب ويحلله ثم يعيد بناء جزء آخر مماثل و يدمجه ليعيد بناء خيـط الحمض الأصلي مرة أخرى .

٢-ميكانيكية إصلاح ما بعد التكرار (Post replication repair) :

حيث يتم تفويت الجزء المخرب في قالب الحمض ثم يحدث البناء فـــي المناطق الغير مخربة من خيط الحمض وفيما بعد ترتبط الخيوط السليمة بعـد تكرار الخلية لتكوين الحمض الطبيعة . وإذا لم يصحح فأنه يدخل في عمليـة النسخ و تكراره يؤدى لطفرات مميتة وراثيه يزيد عددها في حالة وجودهـــا بالخلايا الجرثومية لإنتقالها مع الأجيال التالية .

والنقص الوراثي لنظام الإصلاح يوجد بين الأشخاص المصابة بســـرطان الجلد (Xeroderma pigmentosum) .

ويمثل إندماج الثيميدين (Thymidin) مع الحمض إحدى طرق الحماية مـن الحوادث الطفرية الغير متضمنة في عملية إصلاح وبناء الحمـــض ، فبعـد المعاملة بالمطفر : ميثيل ميثان سلفونات (Methyl methane sulfonate) يظهر إندماج الثيميدين ليس فقط بخلايا أمهات المنى ولكن بمراحل إنقسام الخلايـــا الإختزالي : الميوزى :

- مرحلة التزاوج (Zygotene)
- مرحلة الإنشطار (Pachytene)
- مرحلة التنافر (Diplotene) .

وبالعكس من ذلك فأمهات المنى (Spermatid) لا يحدث بها إندماج للثيميدين مما يشير لعدم قدرتها على إصلاح الحمض .

ويجب التنويه هنا إلى أن المعروف عن مقدرة البويضة بالمبيض على إصلاح التلف الناجم بالحمض بواسطة المطفرات الطبيعية و الكيميائية قليلا ولكنها تدل على وجود هذه المقدرة حتى بعد الحمل حيث يلاحظ وضوح الإصلاح فقط في مرحلة البلاستوسيت (Blastocyte) و الأجنة .

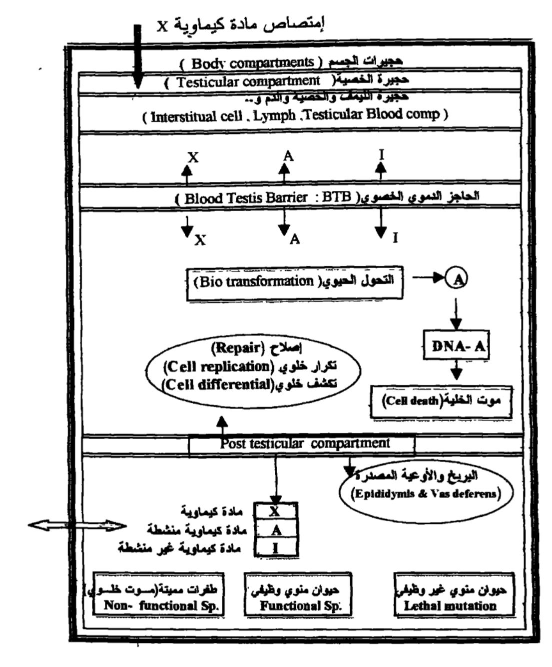
وكفاءة إصلاح الحمض محدودة و يمكن إشباعها بجرعات إختبار عالية من المطفر وبتدخل نظام الإصلاح يمكن و أن يحث عدد كبير من الخلايا المتأثرة ، و تحتاج معدلات الإصلاح إلى تقدير كمي و معاملي في إنموذج حركيات الدواء ، شكل رقم (٢-٢) .

وفيما يلي بعض الأساسيات العامة و مناقشة مختصرة للآليات الخاصة بسمية وتشوه الجنين (Embryo toxicity & teratogenicity) و كذلك سمية الجنين في مراحله الأخيرة (Feto toxicity) :

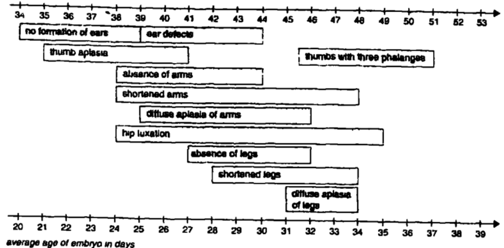
إنطباع وسيلة التعبير :التأثيرات المعتمدة على مرحلة التطور:

تعتمد وسيلة التعبير عن السمية التناسلية و المعتمدة بدورها على مراحل دورة التناسل و التي عندها تسبب المادة الكيماوية المتداخلة عمليات التلف ، ويمكن عمل تميز واضح بين الفترات الحرجة المختلفة .

وعموما فالمواد المشوهة (Teratogenenic) ربما تسبب عيوب تركيبية تطوريه (Structural development) إذا كان التعريض أخذ مكانه خلال تكوين الأعضاء (Organogenesis) وهذه الفترة و التي هي جزء من الفترة الجينية يمكن تقسيمها لفترات مميزه تميز تكوين الأعضاء الفردية ، فأى مادة كيماوية أو غيرها تداخل وبالقرب من الأنبوبة العصبية (Neural tube) فأنها سوف تحث التأثيرات التشوهية في الذكور فقط إذا ما كان التعريض يحدث بعد ٤٢ يوم من فترة الطمث ، شكل رقم (٢-٣) .



شكل رقم(٢-٢): إنموذج حركية الكيماويات بنظام الجوناد الذكرى



شكل رقم (١-٣) : فترات التطور الحساسة لمركب الثاليدوميد وتظهر التشوهات التطورية الناتجة عنه والمعتمدة على مرحلة تكوين الأعضاء المتكونة وقت التعاطي

الآنية الوراثية : طبيعة التركيب الجينـــي المحـــددة للإســـتجابة(Genotype determines the response :)

تعتمد الحساسية للتشوهات و التأثيرات التناسلية العكسية على الآنيـــة : الحالة : الطراز (Genotype) الوراثية للبويضة المخصبة و المراحل المتعاقبـة في التطور .

وقد تظهر الأفراد اختلافا لنفس المادة الضارة إعتمادا على الاختلاف فـي السمات البيولوجية و البيوكيميائية و المورفولوجية و التي تتحـــدد بـــالعوامل الوراثية .

فعلى سبيل المثال هرمونات قشرة الكظرة (قشرة غدة فوق الكلية) تعد عوامل مشوهه (Teratogenic) في الفئران من النوع (mice) و بصعوبة بعض الشيئ في الفئران من النوع (rats) .
كذلك تعد مادة مشوهه للأرانب و لكنها لا تحدث هذه التأثيرات مع الإنسان . أما الألبيت : الفلسبار الأبيض (Albeit) و بتركيزات عالية فيحدث تشوهات تطوريه أقل حده مع الإنسان .

التأثيرات المعتمدة على الجرعة (Effects of Dose-dependent):

تلعب علاقة الجرعة–الاستجابة دورا هاما في السمية العامة وهذا حقيقة مع علم التشوهات وعلم السمية التناسلية .
فالجرعة العالية و الكافية من أي مركب تم تعاطيه عند لحظه معينه ربما يحث التأثيرات السامة على إنتاج النسل أو على التشوهات التطورية للوظائف أو التركيبات الطبيعية في حيوانات التجارب الحساسة لهذا المركب ، ولقد تم تقدير أقل جرعه حرجه مؤثرة (Threeshold) في الرجل و حيوانات التجارب للعديد من المركبات ، جدول رقم (٢-٣) .

التأثيرات المباشرة في مقابل التأثيرات الغير مباشرة (Direct versus indirect effects) :

يعد المركب كعامل معقد و الذي غالبا ما يحث التأثيرات العكسية في الحيوان ، وفى مثل هذه الحالات وفى بعض الأحيان فأنه من الصعب التمييز بين التأثيرات المباشرة والغير مباشرة خاصة في الكائنات المتطورة .
وربما يقود إتحاد التأثيرات المباشرة والغير مباشرة إلى موت الجنين (Embryonic /Fetal death) أو تأخر النمو بها أو تأخر تكوين العظام بها .

جدول رقم (٢-٣) : مقارنة الجرعات الحرجة المؤثرة لعدد من المواد على الإنسان و حيوانات التجارب

المادة الكيماوية	الجرعة المؤثرة على الإنسان	الجرعة المؤثرة على حيوانات التجارب
ثاليدوميد (Thalidomide)	٠,٥-١ مللج/كج/د	٢,٥ مللج /كج /د بالأرانب
هيدروكربونات عديدة الكلور (Poly chlorinated Hydrocarbons)	٧٠ ميكروجرام/كج/د	١٢٥ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
بيفينولات (Biphenyls)	-	١٠٠٠ ميكروجرام/كج/د بالكلاب
كحولات (Alcohols)	٠,٤-٠,٨ جم /كج/د	١,٥ جم/كج/د بالفئران (rats)
أمينوبترين (Aminopterin)	٥٠ ميكروجرام/كج/د	١٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثوتركسات Methotrexate	٤٢ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثيل الزئبق (Mercury methyl)	٥ ميكروجرام/كج/د	٢٥٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats) والقطط
داى إيثيل ستيل بسترول (Di ethyl stil bestrol)	٢٠-٨٠ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
داى فينيل هيدانتون (Diphenyl hydantion)	٢ مللج/كج/د	٥٠ مللج /كج /د بالفئران (mouse)

الباب الثالث

آليات فعل السموم و الملوثات البيئية
علي الجهاز التناسلي

آليات الفعل (Modes of action) :

تعد المعلومات المتاحة و المعروفة عن العمليات الأساسية المنظمة للتطور و طريقة فعل السموم المؤثرة على الجهاز التناسلي في الجنين (Embryo / Feto toxic agents) أو المركبات المشوهة (Teratogenic agents) غير كافية .

وهنا توضح عدد من المسارات و التي من خلالها تتداخل بعض المواد الغريبة كالمواد السامة و الملوثات البيئية و الكيماويات ولو نظريا مع التناسل والتطور .

وعموما فالسموم التناسلية والمواد السامة للجنين و كذلك المواد المشوهة له تسبب تأثيراتها الخطرة من خلال عدة مسارات متتابعة :

١- الآليات (Mechanisms) :

ربما تسبب المواد السامة التناسلية واحد أو أكثر من أنواع التغيرات التالية :

١-١-شذوذ كروموسومي (Chromosomal aberrations).
١-٢-إضطراب في الانقسام الخلوي و إضطراب في الأنظمة الأنزيمية .
١-٣-تغيرات في تركيب الحمض النووي وتخليق البروتين .
١-٤-نقص في كمية المكونات الأساسية اللازمة للتخليق الحيوي .
١-٥-إضطراب في تنظيم الماء وأتزان الأليكتروليتات .
١-٦-تغيرات في صفات الغشاء .

٢- نشوء المرض (Pathogenesis) :

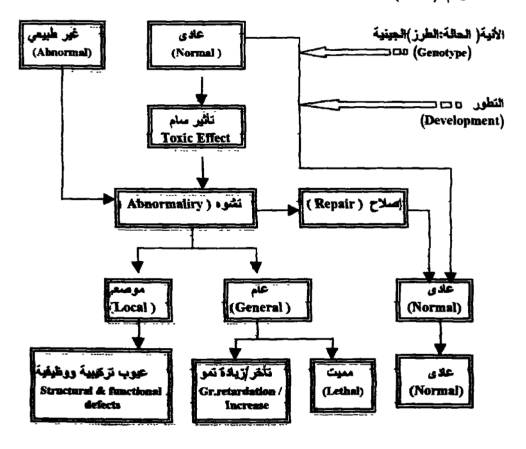
ربما تقود الإضطرابات السابقة وآلياتها إلى تشوهات في تخليق أو تكوين الجنين و التي تصبح ظاهره بالمسارات التالية :

٢-١-زيادة أو نقص في معدل الموت الخلوي .
٢-٢-حث التخليق الحيوي .
٢-٣-إضطراب ميكانيكي في تركيب الأنسجة .

٢-٤-إضطراب من الخلية للخلية المجاورة (Cell to cell contact) .
٢-٥-زيادة في تكوين النمط المورفولوجى الوراثي(Morphogenic pattern).

٣- التكوين اللاشكلي : اللامورفولوجي (Dysmorphogenesis) :

في حالة ما إذا كان التلف الناتج كبير حتى أن عمليات الصيانة اللازمة ليست كافيه لهذا المستوى ، فإن التكوين اللا مورفولوجي سيحدث لأن عدة خلايا تتكون بالتأثير على التركيب و الوظيفة الناضجة للأفراد المتطورة ، شكل رقم (٣-١) .



شكل رقم (١-١٣) : التطور العادي والغير عادى

٤- التأثيرات (Effects) :

تتنافس عدد كبير من التأثيرات التشوهية للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية السامة التناسلية : كالاضطرابات الوظيفية و الإخصابية و التركيبية والعيوب التطورية كالتشوهات (Malformation) وتأخر النمو (Growth retardation) والموت بالرحم (Intrauterine death) :

٤-١-الإضطرابات الوظيفية بعد الولادة :

بالنسبة للكائنات المتلائمة (adapted) للحياة بعد الميلاد حيث التكوين وتكشف الأعضاء يحدث طبيعيا في الرحم فإن هذه العمليات تأخذ مكانها خاصة بالنسبة للكائنات الحساسة لتأثيرات الكيماويات والكحولات والإصابة الفيروسية كالإصابة بفيروس الروبيلا (Rubella) أو بالبلازما السامة (Toxic plasma) .

وتعاقب هذه التأثيرات ليس بالضرورة أن يحدث عند الميلاد كالتشوهات ولكن ربما تصبح واضحة خلال السنوات الأولى من الحياة أو في مرحلة النضج (Adulthood) وتكون في صورة إضطرابات وظيفية للأعضاء .

و الفترة الحساسة (Sensitive period) لا تماثل فترة الحساسية لحدث العيوب التركيبية والتي نسبيا ما تكون قصيرة وتتزامن أساسا مع فترة تكوين الأعضاء والتطور وقد تتأخر كثيرا فترة الحساسية لحدث الاضطرابات الوظيفية أو قد تستمر حتى بعد الميلاد ، وهذه حقيقة خاصة للتطور بالجهاز العصبي و الأعضاء التناسلية و التي تستمر لمدة طويلة بعد الميلاد .

و تشمل الاضطرابات الوظيفية كل من الاضطرابات التمثيلية واضطرابات في جهاز المناعة و الاضطرابات التناسلية والاضطرابات السلوكية .

وتتداخل بعض المواد الكيميائية مع أنظمة الإنزيمات وتقود بدورها إلى إضطرابات في العمليات البيوكيميائية فعلى سبيل المثال تسبب تغيرات في التمثيل والإخراج للمواد الغذائية .

أما الإضطرابات المناعية فغالبا لا تظهر حتى بعض الوقت عقب الميلاد وتتحدد طبيعة وطول بقاء العيب الناشئي على حدوث التعريض وقت مرحلة التطور .

في حين لا تظهر العيوب التناسلية نفسها إلا بعد البلوغ (Puberty) . أما الإضطرابات السلوكية فربما تكون ناتجة بسبب اضطراب في التكوين المورفولوجي و الوظيفة الناضجة للجهاز العصبي المركزي و لكن أيضا خلال الاضطرابات في تكوين جهاز الغدد الصماء .

٤-٢-إضطرابات الخصوبة (Fertility disorders) :

إن تكوين وتطور الجهاز التناسلي لهو عمليات معقده تتضمن عمليه تكوين الجاميطات (Gametogenesis) وتطور الأعضاء التناسلية وهرمونات الجنس والسلوك الجنسي .

ونظرا لطول المدة بين التكوين والنضج الوظيفي و الذي يأخذ وقت طويل قبل الولادة (Prenatally) تحدث العيوب و التي تصبح ظاهره وهي عدة فترات حساسة تظهر المواد الكيميائية تأثيراتها الضارة خلالها والتأثير الأكثر وضوحا هو خفض الخصوبة (Reduced fertility) .

وخلال فترة قبل الولادة فإن تكوين / حجيرة الخلايا الجرثومية الأولية ربما تضطرب ، فيكون الجنين الإنثوي (Female fetus) حساس بدرجه خاصة لتداخل الكيماويات ولهذا فكل خلايا البيضة (Oocytes) تتكون قبل الميلاد و لهذا لا تتكون خلايا جنسيه أوليه بعد الميلاد ولهذا فتأثيرات هذه المركبات تتداخل مع عمليه تكوين البويضة (Oogenesis) مرة أخرى .

أما تكوين المنى (Spermatogenesis) فلا تبدأ حتى بعد الميلاد و حتى البلوغ .

ومع أن التعريض قبل الولادة للمواد الكيماوية ربما يؤثر أيضا على حيوية الذكور سواء مباشرة خلال التداخل مع تكوين الخلايا الجرثومية (Germ cell) أو غير مباشرة بالتحكم الهرموني في عملية تكوين المنى والقوة الجنسية ، جدول رقم (٣-١).

و تلعب الهرمونات أيضا دورها الهام في التطور والتكشف (Differentiation) و وظيفة الأعضاء التناسلية ، فتخليق الهرمونات الاسترويدية ربما يتأثر خلال التأثير على الإنزيمات التي تتضمنها أو خلال التداخل مع مستقبلات الهرمون . فالنقص في هرمونات الإندروجينات (Androgens) خلال تطور الأعضاء التناسلية ربما يؤدى إلى تأنيث الأعضاء الذكرية بالجنين ، كما أن الزيادة في الإندروجينات تؤدى إلى تذكير الجنين المؤنث .

كذلك تتداخل بعض التأثيرات في الكبد مع التمثيل للهرمونات الجنسية مؤديه لحث الإخصاب ومثل هذه المواد المحثة لتأثيرات في الكبد أثناء فترهة ما قبل الولادة هي :

- البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinared Biphenoles : PCB,s)
- مركب تترا كلورو داي بنزون ديوكسين (Tetrachloro Dibenzon Dioxine : TCDD)

وبعد الميلاد فإن عملية تكوين المنى بالذكور ربما تتأثر حتى تصبح غير كافيه أو غير عاديه كذلك حركتها وتحللها وربما تقل سعة الإخصاب أو تغيب . كذلك فعيوب تغيريه تشريحية في طبقة الطلائية الجرثومية (Germinal epithelium) و التي تؤدى للعقم .

أما بالنسبة للإناث فعمليات التبويض (Ovulation) وفترة الدورة (Menstrual) و الإخصاب والغرس (Implantation) وبقاء الحمل وأثناء المخاض : الوضع (Parturition) والرضاعة وسلوك الأم (Maternal behavior) ربما يتأثر.

٤-٣-العيوب التركيبية الغير طبيعية (Malformations) :

حيث تضم العيوب التركيبية كل الأشكال الغير عاديه(Abnormalities) و التي تكون مرئية أو يمكن إثبات وجودها (Demonstrable) عند الميلاد أو عند الأجهاض (Abortion) .

جدول رقم (٣-١): أمثله للمركبات الكيميائية المؤثرة على أعضاء الجهاز التناسلي :

أسم المركب (المجموعة)	الجهاز التناسلي الذكرى	الجهاز التناسلي الأنثوي
١-الأستيرويدات (Steroids)	الأستيروجين الطبيعى الأستيروجين المخلق (مضاد الأستيروجين) الإندروجين (مضاد الإندروجين) البروجستين	الأستيروجين الطبيعى الأستيروجين المخلق الأندروجين البروجستين
٢-مواد العلاج المؤلكلة (Alkylating chemotherapeutic agents	إسترات حمض ميثان سلفونيك (EMS,MMS) نيتروز يوريا (MNU,BCNU,CCNU) الهيدرازينات (بروكاربازين) إيثيلين إيمينات (TEM,TEPA) مركبات الخردل النيتروجينيه (سيكلو فوسفاميد)	
٣-مضادات التمثيل (Antimetabolites)	مضاد حمض الفوليك(ميثوتركسات) حمض الفوليك (6-MP, 5-FU, Azo يوريدين -سيتوزين- آرابنيتريد	
٤-عقاقير مضادة للرجفة (Antitumor)	أكتينوميسين- أدرياميسون - بليوميسين- داتيو ميسين	
٥-عقاقير متنوعة : ٥-١-للعلاج النفسي Psychopharmacology ٥-٢-موقفات الأدرين ايرجيك (Adrenergic blocking) ٥-٣-مدرات البول (Diuretics) ٥-٤-مضادات الإصابة (Antiinfections)	ريزربين – فينوثيازيين مثبطات أنزيم مونوامين أكسيديز جوانيثيدين ثيازين – سبيرولاكتون هايكانثرون – نيتروفيوران	ريزربين – فينوثيازيين سيكلوفوسفاميد -أمفيتامين – سيروتونين مثبطات انزيم مونوأمين أكسيديز
٦-مخدرات متطايرة (Volatile Anesthetia)	هالوثان – ميثوكسى فليودان	
٧-أنويسكر (Hypoglycemia)	كلور بروباميد	
٨-إدمان كحولي (Chronic alcoholism)	تترا إيثيل ثيورام داى سلفيد	

- أسم المركب (المجموعة)	الجهاز التناسلي الذكرى	الجهاز التناسلي الانثوي
٩-آثار عناصر (Trace elements) :	كادميوم-زئبق-ميثيل الزئبق-بورون-رصاص	
١٠-مبيدات حشرية عضوية كلورونية:	ددت-ديلدرين-كلوردان-كيبون-بنزين هكسا كلوريد	ددت ومماثلاته و مماكناته
١١-مبيدات حشرية عضويه فوسفورية :	مثبطات أنزيم الكولين استيريز	مثبطات أنزيم الكولين استيرير
١٢-مبيدات حشرية عضويه كرباماتية :	كارباريل	كارباريل
١٣-مبيدات حشائشية عضويه	باراكوات- دياكوات -2,4-D- 2,4,5-T	
١٤-مبيدات فطرية :	إيثيلين داى بروميد – داى ثيو كارباميت- ١و٢-داى برومو-٣-كلوروبروبان (DBCP)	
١٥-مدخنات (Fumigants) :	إيثيلين داى بروميد	
١٦-إضافات أغذيه (Food additives)	نيتروفيوران- داى إيثيل ستيلبسترول(DES) سيكلامات - أفلاتوكسين	نيتروفيوران- داى إيثيل ستيلبسترول(DES) -سيكلوهكسيل أمين -نيتروز أمين
١٧-كيماويات صناعية :	بنزين- تولوين- زيلين -إيثانول - فينيل كلوريد -هكسا فلوروهكسان - بيفينولات عديدة الكلور (BCB,s) و (TCDD)	حمض الفيثاليك وإستراته - بيفينولات عديدة الكلور (BCB,s) وDEMP
١٨-الإشعاع: أشعة : α β γ	أشعة: α β γ وأشعة إكس- نظائر : أكسيد الديوتيريم	
١٩- عوامل طبيعية	التسخين	

وهناك معايير أساسيه لتقدير أثر الكيماويات المشوهة (Teratogenicity) في حيوانات التجارب ،فالتشوهات التركيبية عادة ما تكـــون ثابتـــة وتتمـــيز بتغيرات تشريحية .

والعيوب التركيبية أساسا تحث في فترة الجنيـــن (Embryonic) ، بينمـــا العيوب الوظيفية تظهر خلال فترة الجنين (Fetal) والمراحـــل الأخـــيرة مـــن التطور .

والتكوين المورفولوجى هي عمليات معقـــده تشـــمل الـــتزايد الخلـــوي (Proliferation) و الهجرة (Migration) والتداخل وفى النهاية يؤدى إلى تكشـــف وتنظيم الأفراد : ففي الجنين الذكري فإن أغلب أعضاء الأجهزة تتكون فـــي الفترة بين الأسبوع الثالث (أسبوع عقب الإخصاب) والعاشر بعد أول يـــوم من آخر دورة طمث .

ويمكن التمييز بين التشوه الفردي و العديد فمصطلح الأعراض المتزامنـــة (مجموعة أعراض تظهر في وقت واحد : (Syndrome)) والمستخدم للإشـــارة إلى نمط مميز (Recognizable pattern) من التشوهات و التي يفـــترض أن لـــها نفس السبب مثل (Fetal alcohol syndrome) و الذي يتميز بـــتزامن تشـــوهي بالقحفي وجهي (Craniofacial) ونهايات الجهاز العصبي المركزي والأوعيـــة القلبية (Cardiovascular) . أما الإصطلاح (Anomaly) فيطلق علـــي التشـــوهات الناتجة من تغيرات تركيبية و كمثال لها هو (Anencephaly) و الـــذي يكون غائب كاملا من أنسجة المخ ومتحدا مع تشـــوهات الأذن و العيـــون و الرقبة . في حين أن تداعي الخواطر (Association) نمط مميـــز للتشـــوهات و التي لا تكون له أعراض متزامنة (Syndrome) أو (Anomaly) ، وكمثال لـــها هو (VATER) و المميزة بتشوه الفقريات (مستقيم -قصبة هوائية -مريـــئ - والكلية)

٤-٤-تأخير النمو (Growth retardation) :

تأخير النمو في الذكور تعنى تـــأثير عـــام للســـم أو المـــواد المشـــوهة (Teratogenic) .

ويعد النمو الجنيني في الشهور الأخيرة (Fetal growth) معيار هـــام فـــي تقدير المركبات المشوهة ، فتعاطى المركبات و بجرعات سامه للأم ربما

تسبب تأخر نمو الرحم (Intro uterine growth retardation) و هو ما يظهر نفسه في صورة تغيرات بالجسم أو وزن العضو بالجنين أو بالجنين خلال الشـــهر الأول (Neonate) وتأخر النمو قد يكون عكسي أو غير عكسي أو ربما يكـــون معوض لها .

ومن أمثلة هذه المركبات الكحـــولات و الوارفـــارين كمضـــاد للتجلـــط (Warfarin) و كذلك المواد المخدرة (Narcotics) وكذلك يظـــهر مـــع أطفـــال الأمهات المدخنة خلال الحمل وهو ما يعطى مواليد منخفضة الوزن ، أيضـــا يعد الإمداد الغير كافي بالأكسيجين أو الغذاء للجنين يؤدى لتـــأخر النمـــو . كذلك تسمم الأمهات الحوامل بالرصاص (Toxemia) و الذي يقلل من ســـعة المشيمة و الذي يؤدى بدوره لإعطاء مواليد منخفضة الوزن .

٤-٥-الموت خلال الرحم (Intra uterine death) :

يفقد عدد كبير من أنـــواع الحمـــل المبكـــر : البيـــض المخصـــب : (Fertilized ova) قبل الأوان الطبيعي للحمل (full term) وهو ربما يحدث فـــي الفترة بين الإخصاب (Fertilization) و الغرس (Implantation) وتمثل نســـبتها ٣٠-٨٠ % أو عند وقت الغرس وتمثـــل نســـبتها ٢٠-٦٠% أو خـــلال المراحل المختلفة عقب الغرس و لهذا يفترض أن حوالي الربع فقـــط (٢٥%) من الإخصاب الكلى يقود لميلاد طفل .

ولقد عرف الإجهاض (Abortion) بعدة طرق مختلفة و عرفته منظمـــة الصحة العالمية (WHO) على أساس مفهوم وزن الحمل كمقياس أو على أنـــه أبعاد أو طرد (Expulsion) لنواتج الحمل بزنة ٥٠٠ جرام أو أقـــل بعـــد ٢٠ أسبوع في حين ميلاد الطفل بزنة ٥٠٠ جرام و قبل ٣٧ أسبوع من الحمـــل يعرف على أنه ميلاد قبل ناضج أو غير مكتمل (Permature birth).

ويسمى طرد الحمل بعد ١٦ أسبوع وقبل ٢٨ أســـبوع مـــن الحمـــل بالخلاص الغير ناضج (Immature delivery) وهو ما يعطى ميلاد لطفـــل قبـــل الأسبوع ٢٨ ، أما قبل الأسبوع ٣٨ فيسمى بالخلاص قبل الناضج (Premature delivery) وهو ما يعطى ميلاد غير ناضج (Premature birth) .

وموت الجنين غالبا ما يصاحب بشذوذ كروموسومى و تشــوهات فــي الذرية وعموما فالتشوهات الخطرة تؤدى لموت الجنين .

و الإجهاض التلقائي هو الطريق الوحيد الاختياري للحمل الغير طبيعــي ، ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصــدد التنويــه بصعوبــة فحص نواتج الإجهاض .

و عند بلوغ النسبة المئوية للتشوهات ٢% في جنين الشــهر الأول (Neo nato) فإنها تؤدى إلى ٥٠ % إجهاض .

و التشوهات الغير طبيعية المتكرر ملاحظتها تتضمن عيوب فــي الأنبــوب العصبي (Neural tube) و الشق الحلقي (Cleft plate) و شق الشــفاه (Cleft lip) و الأزمع : زيادة عدد الأصابع في اليد (Poly dactyly) وعيوب قلبيه .

وللموت الحمى عدة أسباب : كالعدوى والتعرض للكيماويــات والملوثــات البيئية والعوامل الغذائية و الشذوذ الكروموسومى ، وقد يكون ذلك المــوت من خلال تأثير مباشر للمادة أو الملوث الكيميائي أو من خلال طريــق غــير مباشر وذلك عن طريق تأثيره السام على الأم أثناء الحمل خاصــة و يجــب الأخذ في الاعتبار هنا صعوبة التميز بين التأثير المباشــر و التــأثير الغــير مباشر ، وفى كلتا الحالتين فغالبا ما يعتمد على جرعة المركــب أو الملــوث الكيميائي .

و فقد الحمل غالبا ما يحدث قبل أو بعد الزرع فإذا مات الجنين مبكرا فــي الحمل (Gestation) فإنه يعاد امتصاصه وفى هذه الحالة لا يظـــهر إلا مكــان الامتصاص . أما إذا حدث الموت فــي مراحــل متــأخرة فاحتمــال إعــادة الامتصاص بعيد وهنا تكون النتيجة جنين ميت في الرحم ويتم طرده وأبعاده

٤-٦-تأثيرات أخري (Other effects) :

بجانب التأثيرات السابقة توجد تأثيرات أخرى كتأثيرات العقــاقير علــى الأجنة في الشهر الأول (Neonates) و عادة ما تكون هذه التــأثيرات نتيجــة تعاطى الأم للعقاقير الطبية خلال الثلاث شهور الأخيرة مــن الحمــل (Last trimester) أو خلال الخلاص . وبالرغم من أن هذه التــأثيرات قــد تكــون خطرة ولكنها غالبا ما تكون عكسية .

والأمثلة التي تتضمن الأعراض الناجمة على الأجنة في الشهر الأول بسبب إستخدام الأمهات للعقاقير المخدرة (Narcotics) و كذلك العقاقير النفسية (Psychopharmacological) و الحبوب المنومة (Sleeping pills) أو الخافضة للضغط (Hypertension) نتيجة استخدام الأم للمواد المضادة للضغط العالي (Anti-hypertensive) أو المخفضة للسكر (Hypoglycemia) كذلك أدوية اليرقان (Hyperbilirubinemia : Jaundice) كتعاطى السلفوناميد .

وتأثيرات أخرى ربما تحدث خلال فترة الحمل فالباربيتيورات والكحول والأمفيتامينات والديازيبام (Diazepam : Valium) تؤثر على نوم الجنين (REM) .

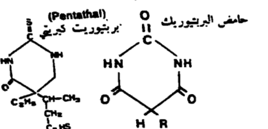
٤-٧-تسرطن المشيمة الناقلة (Transplacental carcinogenesis) :

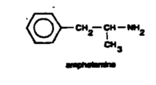
تكون أنسجة الجنين (Embryonic fetal tissues) شديدة الحساسية للتسرطن لنشاط خلاياه المولد العالي (Proliferate activity) . وتسرطن المشيمة الناقلة هو تطور للنشوء الورمي (Neoplasia) في قطع سليل المرأة (Off spring) و المتعرضة لتأثيرات هذه المركبات خلال الحمل مثل مركبات النيتروز والهيدروكربونات الأروماتيه عديدة الحلقات و الميكوتوكسينات .

وبالنسبة للجنين الذكري فهناك مركب واحد معروف في أنه مسبب لتسرطن المشيمة الناقلة وهو داى إيثيل أسيتيل بسترول (DES) .

أما أدينوكارسينوما المهبل (Adenocarcinomas) فلوحظ في المرأة الشابة والتي تعاطت أمها مركبات مسببة للإجهاض المتوعد (Threaten abortion) .

وبصفة عامة تتزامن الفترة الحساسة لتسرطن المشيمة الناقلة مع تكوين الأعضاء المتأخر ومع قلة من الإستثناءات فإن الأورام لا تظهر نفسها حتى مرحلة البلوغ (Adult hood) .





وفى نفس الوقت فبعض المركبات لها كـــل مـــن التـــأثير المســـرطن والمشوه و لكن هذا لا يتضمن أو يلمح لكل صفـــات المســـرطنات وأيضـــا المشوهات . فمركب داى إيثيل أسيتيل بسترول (DES) هو الوحيد المعروف كمسبب للتشوهات الغير طبيعية كالأورام الغدية : أدينومـــاس (Adenomas) والأورام السرطانية الغدية : أدينو كارســـينوما (Adenocarcinoma) للعضـــو المستهدف كعنق الرحم والمهبل (Cervix & Vagina) .

٤-٨-التأثيرات المباشرة و الغير مباشرة :

إن إصابة الجنين (Embryo / Fetus) المتطور ربما تكون مباشرة أو غير مباشرة . و السبب الأساسي للإصابة الغير مباشرة هي :

- التغيرات في كيس المح والمشيمة (Yolk sac & placenta) .
- التغير في الدورة الدموية بين الأم والجنين (Embryo / Fetus) .
- ببعض الحالات يكون مرض المشيمة نفسه هو المســـبب للتشـــوهات الجنينية الغير طبيعية فالتغيرات في المشيمة الأكثر غلبة تكـــون نتيجـــة أمراض بالأم أو شذوذ كروموسومي في الجنين أو الإناث التي تعاني مـــن أورام بالمشيمة أو زيادة في وزنها وهو ما يؤدي لنقص في وزن الجنيـــن ويحدث بالمشيمة الغير كفئ (Insufficiency placenta) نتيجة للتغيرات في الإمداد الدموي بالأم والناتج عن الإنسداد المشيمي (Infarction) نقص فـــي وظيفة المشيمة .

ويحث مركب ترايبان بلو (Trypan blue) علي التأثيرات التشوهية فـــي الفئران (rat) و تري هذه التأثيرات علي أنها ليست من تداخـــل مباشـــر مـــع الجنين و لكن من كونها إضطرابات في وظيفة النقل لكيس المح مسببة إمـــداد غير كافي بالغذاء للجنين .

كذلك فقد تكون المشيمة عضو مستهدف للكيماويـــات و المركبـــات و الملوثات و السموم البيئية و العقاقير الطبية و التي في النهاية تؤدي إلي تـــأثير تشوهي أو تأثيرات أخري علي التناسل كما في حالة الكادميوم (Cadmium) و مثل هذه المركبات ربما تسبب نقص في وظيفة المشيمة لتداخلها مـــع النقـــل المشيمي والدورة المشيمية الرحمية و وظيفة الغدد الصماء والتمثيل المشـــيمي خلال التحولات الحيوية .

و أيضا التغيرات الفجائية في الدورة الدموية بين الأم و الجنين ربما تكون سبب لتطور هذه التأثيرات . كذلك تعد التقلصات (Spasms) في شرايين الأم تؤدي إلي زيادة في نقص الأكسيجين : هيبوكسيا (Hypoxia) ، أما مشتقات الأمين للأرجوت (Argotamine) أو مستخلصات الأرجوت فإنها تسبب موت الجنين كنتيجة للتأثير الإنقباضي الوعائي الشديد (Vasoconstriction) .

البحث الوبائي : الإبيديميولوجي (Epidemiological Research) :

يدرس علم الأمراض الوبائية (الأمراض السائدة الإنتشار) وجود و عدد الحالات المرضية الموجودة نتيجة إنتشار مرض سائد (وبائي) معين و هناك طرق مختلفة للبحث الوبائي يمكن إستخدامها لتقدير تأثيرات المواد الكيميائية و السموم و الملوثات البيئية :

١-دراسات وصفية (Descriptive studies) :

و تقوم هذه الدراسات بتوصيف التشوهات الغير طبيعية (Abnormalities) تبعا لحالات تكرارها (Frequency) ونوع الجنس و السلالة السائدة بها أكثر و متغيرات أخري مختلفة .

و الدراسات الوصفية تكون مفيدة بدرجة خاصة في تكوين الإفتراضات (Hypothesis formulating) عن العلاقة المحتملة بين التعرض للمواد الكيماوية و وجود العيوب التطورية (Developmental defects) فهي في العادة إستعادية في طبيعتها (retrospective) مثل دراسات الحالات و دراسات المراقبة للمسح (surveillance) :

١-١-دراسة الحالة (Case studies) :

تصف دراسة الحالة واحد أو أكثر من حالات العيب التطوري (Developmental defect) و التي يمكنها أن تعطي زيادة للشك أو الإشتباه و الذي ربما يكون علاقة بين الجرعة المعلومة من المركب أو العقار أو الملوث و العيب الناجم . وفي العديد من الحالات ذات الصلة فإن مثل هذه

الحالات لا يمكن وأن تترسخ أو توطد بشيء من التأكيد ولكن دراسات الحالة ربما تمد بإشارة أولي بأن المادة الكيميائية أو الملوث لها تأثير عكسي علي التطور فحمض فالبرويك (Valproic) و الريتينويك (Retinoic) و الوارفارين علي سبيل المثال و التي تأكد مؤخراً أنها مركبات مشوهة (Teratogenic) كنتيجة لدراسات الحالة .

فالتأثيرات التشويهية تعزي في بعض الأوقات إلي استخدام العقار بطريقة جائرة و غير عادلة وهو ما حدث مع عقار بنديكين (Bendectin) و المستخدم خلال حالات الحمل يعتبر عقار تشوهي علي أساس دراسة الحالة و لكن مع الدراسات المكثفة و المتحكم فيها جيداً أظهرت أخيرا أنه ليس المسبب .

١-٢-دراسات مراقبة (مسح) : (Surveillance studies) :

حيث تجمع المعلومات روتينيا ثم تحلل وينشر التقرير الخاص بهذه النتائج دوريا و عادة ما تنفذ هذه الدراسات علي مجاميع كبيرة من الكائن المعامل و أغلب أشهر عاملين مشوهين هما فيروس الروبيلا (Rubella) وعقار الثاليدوميد (Thalidomide) و يجب أخذ دراسات المسح بعين الإعتبار كوسيلة مساعدة في البحوث الوبائية المتقدمة .

٢- الدراسات التحليلية (Analytical studies) :

و تقدر هذه الدراسات التحليلية قيمة المشاركة بين العوامل المحتملة و التشوهات (Malformation) وربما تكون هذه الدراسات ذات طبيعة إستيعادية (retrospective) أو متوقعة (prospective) و أهدافها تكون في إيجاد علاقة بين المادة الكيميائية و العيوب الغير طبيعية خاصة مع تتبع أي تغيرات يمكن و أن تحدث :

٢-١-دراسات القطاع العرضي (Cross-Sectional studies) :

وتهدف هذه الدراسات للوقوف علي كيفية حدوث التغيرات الغير طبيعية في مجموع ممثل و كيفما تكون أي علاقة ناتجة عن عامل مسبب

(causal factor) . فالدراسات التي تسجل كل حالات التعريض لعقـــار خـــاص علي سبيل المثال تتضمن مثل هذا النوع من البحث .

و يعيب هذه الطريقة أن الذاكرة تلعب دور هام فالتقرير النـــهائي Over) reporting) غالبا ما يأخذ مكانه وهذا يستوجب (Entail) بأن التشوهات الغـــير عادية تكون قررت بإستمرار عن الحالات العادية فعلي سبيل المثال حمـــض الريتينويك (retinoic acid) أدي إلي ٨٤ حالة عيب تطوري بينما في الدراســـة المتوقعة فإنخفض وأظهر ٣٨حالة فقط .

و البحث الإبيديميولوجي له أيضا نقاط ضعف ففي حالة العقـــاقير فـــإن الحصر يكون بسيط جدا وغالبا ما يأخذ الحذر فالمرضي و اللذين وصف لـــهم العقار ربما يلعبوا أيضا دورا هاما في تطور و نمو العيب .

أما في حالة التعرض المهني (Occupational exposure) فالبحث فيها أكـــثر صعوبة لإستمرارها فترة طويلة ومع طول مدة التعريض فغالبا مـــا يكونـــوا غير مدركين لذلك وهو نفسه ما يحدث في التعرض البيئـــي Environmental) exposure) .

كما أن هناك صعوبة أخري في تقدير مادة ربما تكـــون هـــي العـــامل المسبب وفي نفس الوقت يكون في الغالب التعريض لأكثر من مادة .فغالبا مـــا يكون تعامل العاملين بالزراعة و معامل الكيماويات مع العديد من الكيماويـــات المختلفة وإحتمالية التداخل بين هذه الكيماويات ربما يحدث ويعطي زيادة فـــي التأثيرات و ربما تأثيرات جديدة ففي الغالب من الصعب تقدير ما هو المســـبب الحقيقي لزيادة الضرر خاصة إذا ما كانت هناك زيادة طفيفة في تكرارهـــا و أبعد من ذلك فهناك إيضاحات إبيديميولوجية في المراجع تشـــير بخطـــورة التعرض المهني علـــي التطـــور الجنينـــي (Embryo / Fetus development) فالخطورة عادة ما تحدث حالة التعرض للمستويات التي تكون سامة للأم كمـــا تتضمن العيوب التطورية في نواتج الإجهاض (Abortion) .

وتكون قيمة البحث الإبيديميولوجي محدودة أيضا بعدد كبير من العوامـــل و التي يحتاج لأخذها في الإعتبار مثل سمة الحياة (Life style) و العادات

الغذائية و العمر والسلالة (race) و تعرض الأباء (Paternal) و التشخيص الغير سليم . ويعد تسجيل عيوب المواليد الروتيني مصدر آخر هام للبيانات الإيبيديميولوجية و التي تعضد تكرار العيوب التطورية والتي في هذه الحالة يمكن تتبعها وتتبع مسبباتها و تقديرها .

٢-٢-دراسات مراقبة الحالة(Case-control studies) :

حيث يقارن هذا النوع من الدراسة تكرار الإضطرابات التطورية و زيادة التعريض لمادة ما لها جهد تشوهي مع مجموعة للمقارنة لا تعطي عيوب تطورية ، فنقطة البداية عادة ما تكون هي الأفراد الظاهر بها عيوب تطورية بينما مجموعة الكونترول (المقارنة) تتكون من أفراد لها عيوب أو بدون أي عيوب تطورية علي الإطلاق . و هذه الدراسات عادة ما تكون إستعادية (retrospective) .

وكمثال تمدنا به هذه الدراسة عند إستخدام العقاقير علي الأمهات أظهرت عيب تطويري متخصص حيث تقارن النسبة المئوية لمستخدمي هذه العقاقير بين الأمهات مع النسبة المئوية للمستخدمين خلال مجموعة الكونترول للأمهات التي لها طفل بدون أو بعيب مختلف ، حيث يلعبن الأمهات دور هام فإختيار مجموعة المقارنة ربما تسبب أيضا مشاكل في هذا الصدد .

وتتميز هذه الدراسة بسرعتها النسبية و الكافية منطقيا و لهذا فهي الطريقة الشائعة في البحث للأطباء (Physicians) .

٢-٣-دراسات جماعية (Cohort studies) :

وهذه الدراسات عادة ما تكون متوقعة (Prospective) حيث تسجل إستخدام العقاقير أو التعرض للمواد الكيماوية خلال الحمل و تطور العيوب عند الميلاد . و تكرار العيوب التطويرية يقارن بالتبعية مع الأمهات التي لم تستخدم هذه العقاقير أو التي لم تتعرض لها .

و تتميز هذه الطريقة بوضوح العلاقة و التي يمكن دراستها بين التعريض والتأثير والقياسات تكون عالية النوعية و التداخل المحتمل و الممكن فرضه و يعيبها تطلب بعض السنين قبل التوصل إلي نتائج لأن إستخدام عدة عقاقير أو التعرض لعدة عقاقير أو مواد كيماوية يكون غير عادي أو لأن عدة شواذ يكون نادر ففي حالات ما فإن عدد كبير من المواد يحتاج إليها الأخصائي لتقيم النتائج .

فعلي سبيل المثال التدخين خلال فترة الحمل يؤدي إلي ولادة أطفال ناقصة الوزن حيث أقترحت علاقة بين التدخين و التعقدات المترتبة خلال فترة الحمل ، جدول رقم (٣-٢) :

جدول رقم (٣-٢) : العلاقة بين التدخين والتعقدات المترتبة عليه خلال فترة الحمل

الصفة	غير المدخنين	تدخين أقل من ٢٠ سيجارة / يوم	تدخين ٢٠ سيجارة / يوم
عدد المواليد	٢٨٣٥٨	١٥٣٢٨	٦٥٨١
الموت قبل الولادة	٢٣,٣٠ /١٠٠٠	٢٨	٣٣,٤٠
Premature detachment of placenta	١٦,١٠	٢٠,٦٠	٢٨,٩٠
Placenta obstructs cervix	٦,٤٠	٨,٢٠	١٣,١٠
نزيف Hemorrhages	١١٦,٥٠	١٤١,٦٠	١٨٠,١٠
Premature of rapture of membrane	١٣,٨٠	٢٣,٣٠	٣٥.٨٠

سبل التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس
(Six-linked routes of Elimination)

يكون التخلص من السموم والملوثات البيئية كمواد غريبة (Xenobiotics) من خلال الطرق الصغري (Minor routes) بواسطة الإنتشار السلبي (Passive diffusion) خلال أغشية الجدر الخلوية و توازنها مع المواد التي تليها في الإزالة وتحدث الإزالة بمثل هذه الطرق في حالات عرضية للوظيفة الكبري للعضو.

وعليه فإي إفراز أو إخراج أو تخلص من أي مادة سامة من الجسم يمكن و أن تخدم في التخلص من المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية و معدل إزالتها بهذه الطرق الصغري يعتمد علي تركيزها في الدم و مدي قابليتها للتحرك من خلال الأغشية الخلوية و الحجم المزال .

و هناك مسارات أو طرق (Pathways) أخري للتخلص من المواد الغريبة عن طريق اللبن (Milk) أو البيض (Eggs) أو الأجنة (Fetus) و كلها طرق مرتبطة و مقتصرة علي إناث الأنواع وهي مقيدة بدرجة قليلة للأم و لكن قد تكون ذات درجة تأثير علي صحة أو بقاء النسل الناتج .

١-طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق اللبن :

اللبن عبارة عن مستحلب (Emulsion) لليبيدات في المحاليل المائية للبروتين لذا فقد يحتوي علي :

- مركبات تكون موجودة في المحاليل المائية لجسم الأم قد تم إمتصاصها علي بروتينات دم الأم .
- أو في صورة محاليل في دهون دم الأم والتي يمكن أن تمر خلال الأغشية الخلوية الثديية .

و لذلك فإن إحدى طرق التخلص الصغرى للسموم هي إفراز اللبن و المحتوي علي مدي واسع من المركبات الغريبة (أربعون مركب) من بينها:

مركبات قطبية : مثل الكحول و الكافيين (Caffeine)

مركبات أقل قطبية :مثل الأدوية و الفيتامينات و بعض الهرمونات

مركبات غير قطبية : محبة للدهون مثل المركبات الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية و الكيماويات الصناعية .

و يعتمد التخلص من المواد الغريبة السامة في اللبن علي فترة نصف العمر لهذه المواد و التي تكون قصيرة لحد ما في المركبات القطبية و الغير قطبية حيث يتم التخلص منها سريعا بطرق الإخراج الرئيسية و عليه تكون النسبة بين الجرعة و التي يتم التخلص منها عن طريق إفرازها مع اللبن ضئيل جداً فنجد أن ٢٥ % من جرعة السموم الكلور ونية فقط و تفرز بلبن الأبقار (كالديلدرين و الهكسا كلورو بنزين و الددت) فهي مركبات سامة محبة للدهون بطية التمثيل تحدث تأثيرها السام بالأم الحامل عن طريق المشيمة لذا تظهر علامات السمية علي الأطفال المولدين و ذلك لتعرض أمهاتهم أثناء الحمل لمثل هذه المركبات .

يعد إفراز بعض المواد السامة عن طريق اللبن من الطرق الهامة للإخراج بالجسم بسبب :

- قد يخرج مع اللبن أثناء خروجه من الأم للطفل الرضيع بعض السموم و الملوثات البيئية كالددت .
- تتمكن بعض المتبقيات من الإنتقال من الأبقار إلي الإنسان المتغذي علي لبنها أو منتجات هذه الألبان و يكون خروج هذه المواد مع اللبن بالإنتشار البسيط و من ثم يكون اللبن أكثر حموضة (pH : 6.5) عن البلازما ، كذلك فالمركبات القاعدية ربما يتم تركيزها في اللبن في حين أن المركبات الحامضية تصل إلي أقصي تركيز في اللبن عن البلازما .

- كما أن جزء من اللبن يكون في صورة دهن (٣-٥ %) و التي قد تصل إلي تركيز عالي في اللبن لأول مرة بعد الولادة و بالتالي فالمركبات الحيوية الغريبة عالية الذوبان في الدهن ستصبح بتركيز عالي في اللبن .
- أما المركبات الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (كالددت) والمركبات الهيدروكربونية العضوية الفلورونية و عديدة الكلور و عديدة البروم و البيفينولات عديدة الكلور تتمركز في اللبن حيث يعتبر إفراز اللبن من الطرق الرئيسية للإفراز من الجسم .
- أما بالنسبة للمعادن كالرصاص و الشبيهة بالكالسيوم و كذلك المركبات المخلبية تفرز أيضا في اللبن .

٢-طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق البيض :

تعد الطرق الفسيولوجية المؤثرة علي التخلص من السموم الغريبة من الجسم في البيض شبيهة لحد كبير مع متبقياتها في اللبن إلا أن الاختلاف هنا هو حدوث الفصل للجزء الليبيدي : مح البيضة (Yolk) و من المحلول المائي للبروتين يتكون بياض البيضة .

و تتم مثل هذه الدراسات علي الدجاج و السمان و رغم قلة النتائج المتاحة عن مسار التخلص للسموم عن طريق البيض إلا أنها تدل علي السموم المحبة للدهون و كذلك عنصر الزئبق تفرز بكل الأنواع الواضعة للبيض (Egg laying animals) .

أما التخلص من السموم القطبية في البيض فظاهرة مؤقتة (Transient phenomenon) حيث تتركز في البياض بينما المواد الغير قطبية تتمركز بالمح .

و الحيوانات الواضعة للبيض أقل في مقدرة تمثيلها للسموم الغريبة عن باقي الثدييات فالتعرض لمواد غريبة محبة للدهون يكون تأثيرها أكبر علي

الحيوانات الصغيرة الواضعة للبيض و ذلك نتيجة مقدرتها علي تراكم هذه السموم بتركيزات عالية في جسمها كما أن بعض السموم المحبة للدهون كالميركس (Mirex) و المركبات ثنائية الفينيل عديدة البروم لا يتم تمثيلها في الطيور و بالتالي لا يتم التخلص منها سواء بالإخراج الكلوي أو الكبدي و لكن بالطريق الأساسي (البيض) و عليه فالتخلص من مثل هذه المواد بالبيض يكون أقل نفعا للأم و لكن أيضا يكون خطر للكائنات الصغيرة عندما يكون التلوث بصورة أكبر .

٣–طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق الأجنة :

تراكم المواد الغريبة و عملية التخلص منها عن طريق الأجنة و ذلك نتيجة تعرض الأمهات أثناء الحمل لهذه السموم أو نتيجة توزيعها من مخازنها (Redistribution of a preexisting) بأنسجة الأم علي أنسجة الجنين مارة عبر خلايا أنسجة المشيمة ذات الكفاءة العالية لنقل بعض المواد كالأحماض الأمينية و الجلوكوز و الفيتامينات و الأيونات الغير عضوية و التي يحتاجها الجنين لنموه و تطوره و في نفس الوقت تمنع مرور بعض المواد الغريبة الأخرى نتيجة لصفة الإختيارية (Selectivity) .

و علي أية حال فاختيارية حاجز المشيمة تقتصر و تمنع المواد السامة الغريبة ذات الطبيعة القطبية العالية بينما المواد المحبة للدهون تنتشر سلبيا من خلال المشيمة و تتركز في الأجنة بشكل مشابه لما يحدث في أنسجة الأم فالمركبات الهيدروكربونية المهلجنة المحبة للدهون تتركز في كبد الجنين و أنسجته الدهنية .

الباب الرابع

المشيمة والنقل المشيمي

المشيمة والنقل المشيمي ومرور السموم عبر المشيمة

(Placenta , placental Transport & Passage of toxicants across the placenta)

تلعب المشيمة دورا أساسيا في التأثير على تعــــرض الجنيــن للمــواد المختلفة ، فهي تساعد على تنظيم سريان الــدم ، وتعمـــل كحـــاجز لبعــض المركبات المنقولة . والأهم من وذاك تمثيلها الغذائـــي للمــواد الكيماويــة ، وكونها غشاء مكون من الليبيدات نجد أن وظيفتها السماح بنقل المــــواد فـــي الإتجاهين بين الأم والجنين .

ويتوقف هذا النقل على ثلاثة عوامل أساسية وهـــي نوعيـــة المشـــيمة ، والصفات الفيزوكيميائية للمركب الكيماوي بالإضافة إلى معدل النشاط فـــي تمثيلها الغذائي .

يوجد نوعين مميزين من المشيمة في معظم الحيوانات الثدييـــة أثنـــاء تكوين الأعضاء في الحنين . ففي الفئران الكبيرة نجد كيس المـــح المشـــيمي (Yolk –Sac placenta) هو السائد أثناء تكوين الأعضاء المبكر بينما في أنـــواع (Primates) تكون المشيمة السائدة من النوع (Chlorioallantoic).

فكان يعتقد قديما ولســـنين طويلـــة أن إصطـــلاح الحـــاجز المشـــيمي (Placental barrier) له أهمية كبيرة حيث أن وظيفتة الأساســـية هـــو حمايـــة الجنين من المواد الضارة التي تمر إلية من الأم .

وتتصف المشيمة بعده وظائف فهي وجه الإتصال بيـــن الأم و الجنيـــن فتمد الجنين بالغذاء ، وتعمل على تبادل غازات الدم بين الأم والجنين و إزالة السوائل مع الحفاظ على الحمل بتنظيم الهرمونات وتمرير المــــواد الغذائيـــة الحيوية والضرورية و التي يحتاجها الجنين في نموه وتطـــوره وذلـــك مثـــل السكريات الضرورية و الأحماض الأمينية ، بالإضافة إلى أيونات الكالســـيوم والحديد وذلك بواسطة النقل النشط أي تمر عكس التركيز من الأم إليه .

وعلى العكس من ذلك فأن المواد السامة تمر عـــبر المشـــيمة بالانتشـــار البسيط (Simple diffusion) ويشذ عن ذلك بعض نواتج التمثيل الغذائي والتـــي تتشابه تركيبيا مع البيورينات (Purines) والبيريميدينات (Pyrimidines)

الداخلية (Endogenous) و التي تعتبر مـــواد التفـــاعل الأساســـية Substrates الفسيولوجية لدورة النقل النشط من الأم إلى الجنين .

و عموما فإن كثير من المواد الغريبة تستطيع المرور عبر المشـــيمة ، هذا بالإضافة إلى المواد الكيماوية والفيروسات والممرضات الخلويـــة مثـــل (Syphilis Spirochetes) الأجسام المضادة للجلوبيولين (Globulin Antibodies) ، وكذلك الخلايا الدموية (Erythrocytes) تستطيع إختراق المشيمة .

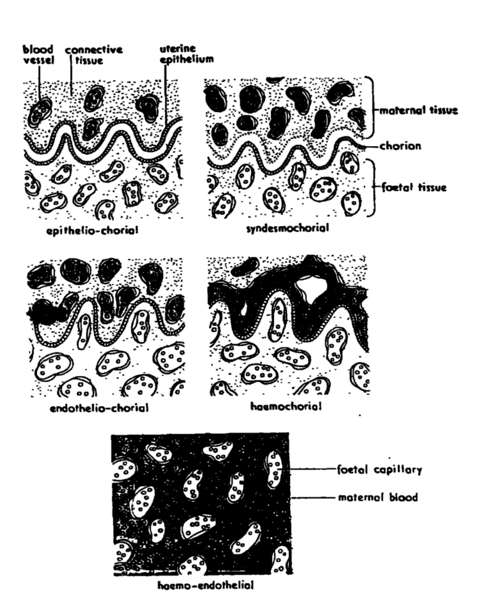
وتتكون المشيمة من الناحية التشريحية من عده طبقات خلوية متواجـــدة بين الدورة الدموية في كل من الجنين و الأم شكل رقم (٤-١) .

وتختلف طبقات المشيمة تبعا لنوع الكائن الحي وحالة الحمـــل ، ففـــي المشيمات التي تحتوى على أقصى عدد من الطبقات الخلوية أي الستة طبقـات فتسمى (Epitheliochorial) بينما غياب طبقة خلايا (Epithelium) من أنســـجة الأم فأن المشيمة في هذه الحالة تسمى (Syndesmochorial) في حيـــن تواجـــد طبقة خلايا الطلائية الداخلية (Endothelial) في أنسجة الأم يؤدى إلى تســـمية المشـــيمة (Endotheliochorial) وإذا مـــا غـــابت هـــذه الطبقـــة لتنغمـــــس (Chorionic Villi) فـــــي الـــدورة الدمويـــة لـــلأم فيطلـــق علـــى النســـيج (Hemochorial) .

كذلك نجد في بعض الأنواع غياب عدة طبقات مشيمية ، فيطلق عليـــها في هذه الحالة (Hemoendothelial) كما بالجدول رقم (٤-١) .

وأثناء الحمل كثيرا ما تتغير المشيمة هستولوجيا داخل النوع الواحـــد . فمثلا في بداية حمل الأرانب نجد أن المشيمة تتكـــون مـــن الســـتة طبقـــات الأساسية (Epitheliochorial) بينما تتكون من طبقة واحدة (Hemo endotlelial) في نهايته .

وأختلاف النوع أيضا يشير إلى اختلافات في تكويـــن المشـــيمة ، ففـــي الفئران تكون أكثر نفاذية إذا ما قورنت بالمشيمة في الإنسان و التـــي تكـــون أقل نفاذية .



شكل رقم (٤-١) : تخطيط يمثل أنواع المشيمة

جدول (٤-١): الأنسجة التي تفصل بين الأم والجنين :

النوع	أنسجة الجنين (Fetal tissue)			أنسجة الأم (Maternal tissue)			نوع المشيمة
	Endo theliu m	Conn. Tissue	Tropho blast	Epi thelium	Conn. Tissue	Endo thelium	
حصان قرود خنزير	+	+	+	+	+	+	Epitheliochorial
أغنام ماعز بقر	+	+	+	−	+	+	Syndesmochorial
قطط كلاب	+	+	+	−	−	+	Endothelio Chorial
إنسان قرود	+	+	+	−	−	−	Hemochorial
أرانب فئران خنزير غنيا	+	−	−	−	−	−	Hemoendothelial

وجدير بالذكر فأن العلاقة الحقيقية بين عدد طبقات المشـيمة و بيـن مقدرتها على النفاذ ، لم تدرس بعد ، حيث أنها في الوقت الحاضر لا تعتـبر ذات أهمية أساسية في تأكيد توزيع المواد الكيماوية المختلفة على الجنين .

وليس من المؤكد أن تلعب المشيمة دورا في منع إنتقال المواد الضـارة من الأم إلى الجنين ، علما بأن المشـيمة ذات قـدرات بيولوجيـة تحويليـة (Biotransformation) قد تعمل على منع بعض المواد الضارة من الوصـول إلى الجنين .

و تمر مادة دايفينيل هيدانتـون (Diphenyl hydantoin) خـلال المشـيمة بواسطة (Passive diffusion) كذلك المواد القابلة للذوبان في الدهون فهي تمـو بدرجة أسرع للوصول إلى حالة الاتزان بين الأم والجنين وعادة مـا يكـون تركيز المواد السامة في الأنسجة المختلفة للجنين متوقفة على مقدرة النسـيج على تركيز مثل هذه المواد السامة فمثلا تركـيز مـادة دايفينيـل هيدانتـون (Diphenyl hydantoin) في بلازما جنين الماعز يصل إلى حوالي ٥٠% ممـا يوجد في الأم ويرجع السبب في ذلك إلى وجـود الاختلافـات فـي تركـيز بروتين البلازما ، وميل مادة دايفينيل هيدانتـون (Diphenylhydantoin) إلـى الارتباط ببروتين البلازما .

كذلك فان بعض الأعضاء مثل الكبد في الأجنة و الأطفـال حديثـي الولادة لا تعمل على تركيز بعض المواد السامة وعلية فأن مسـتويات أقـل منها توجد في الكبد و علي العكس من ذلك فإن بعض المواد الكيماوية مثـل الرصاص و دايميثيل الزئبق تتواجد في مخ الجنين نتيجة إلي عدم إكتمـال نمو الحاجز المخ الدموي (Brain Barrier Blood : BBB) .

هذا ويمكن أن يكون السبب وراء حاجز المشـيمة الظـاهري نتيجـة للاختلاف في التكوين الجسدي بين الأم والجنين ، فمثلا تحتوى الأجنة علـى نسبة ضئيلة جدا من الدهون على عكس الأمهات ، وعلية لا تـتراكم المـواد الكيماوية المحبة للدهـون بشـدة مثـل تـتراكلورو دايبـنزون ديوكسـين (Tetra Chloro Dibenzon Dioxine : TCDD) .

وبالرغم من وجود الاختلافات الواضحة في نوعية المشيمة وتوزيـع الأوعية الدموية وعدد طبقاتها التركيبية ، فأن هذه الاختلافـات جميعـها لا تلعب دورا محسوسا أو سائد في نقل المركبات الكيماوية و هنا يكـون مـن الأهمية بمكان القول بأن أي مادة تتواجد في بلازما الأم تنتقل إلي حـد مـا بواسطة المشيمة حيث يكون مرور معظم العقاقير خلال المشـيمة بواسـطة الإنتشار السلبي (Passive diffusion) و الذي يتحكم فيه العوامـل الكيميائيـة الطبيعية (Physio chemical factors) تبعا لقانون فيك(Fick,s law) فمعدل النقـل يتناسب مع ثابت الانتشار للمادة أو العقاقير و الفرق في تدرج التركيز

(Concentration Gradient) بين بلازما الأم والجنين ، والمساحة التي يحدث فيها التبادل للمادة ومعكوس سمك الغشاء .

ويعتبر الوزن الجزيئي و معدل النقل و مدته و نوعه سواء أكان نقلا نشطاً أو سلبياً أو ميسراً - (Active or Passive or Facilitated) و درجة الذوبان في الدهون و إرتباط البروتين ودرجة التأين ، وإنزيمات التمثيل الغذائي في المشيمة ، كلها عوامل مؤثرة .

فالأحماض الضعيفة تنقل جزئيا بسرعة خلال المشيمة نتيجة للإختلاف في درجة الحموضة (pH) بين بلازما الأم والجنين الذي يكون الحيز الموجود به أكثر حامضية .

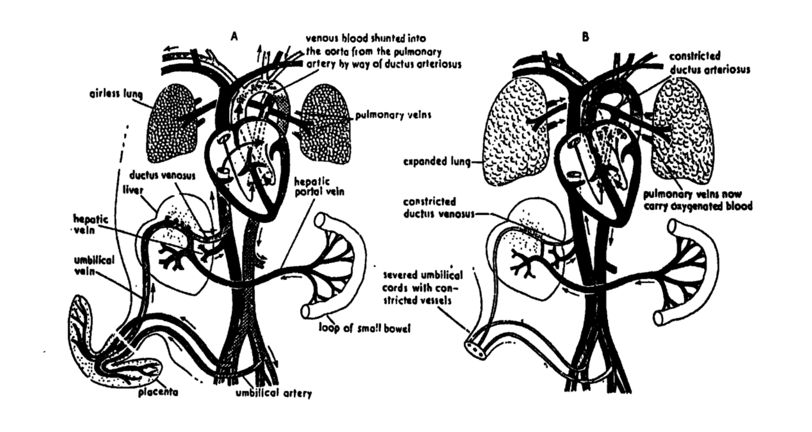
وتعمل المشيمة على الإمساك بالشق المتأين من المادة بينما سريان الدم يشكل العامل المحدد لمعدل سريان المركبات التى تذوب بدرجة أكبر في مذيبات الدهون .

و تعتبر كيفية إمتصاص المركبات الكيماوية أثناء الحمل ومدى وصولها إلى الجنين والشكل الذي تصل به إلى هذا الجنين تعتبر من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير على الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة و حجيرات الجنين (Embryonic Compartments) تشكل عوامل منفصلة (Independent) تتداخل مع بعضها البعض ليكون تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال مدة الحمل .

فمثلا التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء الحمل تشمل الجهاز الهضمي والدورة الدموية ، والجهاز الإخراجي علاوة على الجهاز التنفس شكل رقم (٤-٢) .

وتلعب هذه العوامل الفسيولوجية جميعها دورا هاما لتمد جميع الاحتياجات للجنين في صورة إمداده بالطاقة و إزالة المتبقيات والفضلات (Waste) فيكون التأثير قوى ومؤكد لعملية الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي إضافة إلى إزالة المواد الغريبة (Xenobiotices) .

وعند انخفاض حركة أمعاء الأم ، وعدم تصريف محتوى القناة الهضمية لمدة طويلة يؤدى إلى الإحتفاظ بالمركبات الكيماوية في جزء من



شكل رقم (٤-٢) : دورة الدم بالجنين قبل الميلاد(أ) و التغيرات في الدورة الدموية بعد الميلاد (ب)

الفناة الهضمية العلوي ، بينما تزداد ضربات القلب وضخه الدم وذلك بداية من الثلاثة شهور الأولى للحمل ، وتستمر طول فترته .

وبينما يزداد حجم الدم يصاحبه انخفاض في تركيز كل من بروتين البلازما والضغط داخل الأوعية الدموية المحيطية (Peripheral) وارتفاع حجم الدم عن حجم الكرات الدموية الحمراء يؤدى إلى حدوث الأنيميا وتورم علم مكونا ما يقرب من ٧٠% في المسافات بين الخلايا ، فيتغير حجم توزيع المادة الكيماوية والكمية المرتبطة منها مع بروتين البلازما . هذا بالإضافة إلى إزدياد سريان الدم إلى الكلى والترشيح خلال خلاياها (Glomerular) .

و بالإضافة إلى التغيرات الفسيولوجية في الأم الحامل ، توجد أدلة محدودة لتغير معدل التمثيل الإنزيمي للعقاقير ، فقد وجد زيادة في وزن الكبد يصل إلى حوالي ٤٠% في الفئران الكبيرة وليس في الإنسان .

ويصاحب إزدياد وزن الكبد إنخفاض في نشاطها فإنخفاض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسيجينيز (Momooxygenase) في كبد الأم أثناء الحمل يرجع سببه إلى إنخفاض المستويات الإنزيمية والتثبيط التنافسي بواسطة الإستيرويدات (Steroids) هذا بالإضافة إلى أن إناث الفئران الكبيرة الحوامل تكون أقل إستجابة لمركب فينوباربيتال (Phenobarbital) الذي يعمل على حث أنظمة السيتو كروم مونو أكسيجينيز الكبدية (Cytochrome mono oxygenase) .

وتؤثر المشيمة على مرور المادة من الأم إلى الجنين كيفيا (Qualitative changes) ينتج من عدم مقدرة المشيمة كلية لنقل مادة معينة أو قد يكون هذا التأثير نتيجة للتمثيل الغذائي لهذه المادة كلها بواسطة هرمونات المشيمة ثم نقل الناتج من الأيض إلى الجنين .

أما في حالة التغيرات الكمية (Quantitative changes) فنجد انها تتأثر نتيجة للأيض الجزئي للمادة يتبعه نقل ناتج الأيض هذا بالإضافة إلى نقل المادة الأصلية .

وبالرغم من عدم ثبوت النقل النشط (Active transport) لأي عقار أو مادة كيميائية بواسطة المشيمة إلا أنها تعمل على نقل المواد الداخلية

بواسطة هذا النوع من الإنتقال بالإضافة إلى الإنتقال الميسر (Facilitated transport) .

ونظرا لإختلاف الترتيب التشريحي للمشيمة في الحيوانات المختلفة واختلاف نشاط التمثيل الغذائي : الأيض (Metabolism) بها فإن وجود كيس مح المشيمة (Yolk sac placenta) في القوارض (Rodent) كالفئران أثناء فترة ما من حملها يعطى ميكانيكية أخرى لحدوث التشوه ، حيث تتم عرقلة الانتقال خلال هذا الكيس بسبب ارتباط المادة أو العقار مع مكونات خلايا الغشاء القاعدي للمشيمة .

إنتقال المواد إلي الجنين و الجْهاز التناسلي

(Transfer to Fetus and Reproductive Organs)

تحتوى المشيمة على نظام مانع (Barrier system) يطلق علية المـــانع المشيمي ، ووظيفة الأساسية الإختيارية في الإنتقال النشط (Active Transport) للأحماض الأمنية وسكر الجلوكوز والفيتامينات بالإضافة إلى الأيونات الغـــير عضوية .

وتنتقل بعض المركبات القطبية بدرجة بطيئة جدا بالمقارنة بحاجز المـخ الدموي ، فهي تعتبر أقل في إختياريتها وكفاءتها وعلية فأن المواد الكيماويـــة القطبية تجد طريقها إلى الجنين وكذلك فإن الجنين ليس لدية النظـــام الكـــفء لإزالة المركبات الكيماوية القطبية مثله في ذلك مثل المخ .

وعموما فإن المبيدات الحشرية التي تذوب في الدهون تنفـــذ بـــدون أي عوائق إلى الجنين . وحيث أن هذه المبيدات لها القدرة على النفـــاذ للخـــارج بسرعة ، فإن تراكمها النهائي يجب أن يحدده التوزيـــع بيـــن كـــل مـــن الأم والجنين .

وعلى العكس من ذلك فإن المواد الكيماوية أو نواتج التمثيـــل للمبيـــدات القطبية يتوقع وصولها إلى الجنين ببطيء ، إنما بمجرد وصولها إليه يكـــــون التخلص منها ببطيء شديد . ولا تختلف مستويات التراكم لمثل هـــذه المـــواد الكيماوية في الجنين عن وجودها في كل مخ وقلب الأم .

هذا وقد وجدت كميات كبيرة من مركب الددت (DDT) و الديلدريـــن (Dieldrin) في الغدة المبيضية (Corpora lutea) بالإضافة إلى أنسجة أخـــرى مثل الكبد والمشيمة والغدة اللبنية .

أما بالنسبة للمبيدات القطبية فلم يثبت وجود أي أثار لمركب البـــاراثيون في جنين عمرة ٨ شهور و التي تعرضت أمه لجرعة مميتة من المبيد بالرغم من أن قد أثبتت التقارير تثبيط عمل إنزيم الكولين إستيريز في أجنة الفـــئران الكبيرة التي عوملت أمهاتهم عن طريق الحقن خلال الغشاء البريتونى

بمبيدات الباراثيون و الميثيل باراثيون ومركب (DFP) مما يدل على نفـــاذ هذه المواد إلى الأجنة وقد قدر تركيز مبيد الباراثيون في بلازما الجنين أقـل بكثير مما وجد في المخ ،جدول رقم (٤–٢) :

جدول رقم (٤–٢) : محتوى مركب الباراثيون في بلازما الأم والجنين والسائل الأمنيونى

العينـــــــــة	الوقت (دقيقة)	مركب الباراثيون	النسبة المئوية لتثبيط إنزيم الكولين إستيريز في البلازما
بلازما الأم	١٠	٥٩٣	٤١
	٢٠	١٣١	٤٣
	٣٠	١١٠	٤٤
	٦٠	٤٤,٥	٤٠
	١٢٠	٣٥,٥	٤١
	٢٤٠	٣٠,٥	٢٤
بلازما الجنين	١٠	٣,٨٥	٢١
	٣٠	١,١٠	٢٤
	٦٠	٠,٦٥	٢٣
السائل الأمينونى	٦٠	لم يمكن تعقبه	–
	١٢٠	لم يمكن تعقبه	–
	٢٤٠	لم يمكن تعقبه	–

وهكذا نجد أنه من الواضح وجود نوع ما من الحاجز المشيمي لمـــرور المبيدات الكيماوية القطبية في الفئران الكبيرة .

ولا يعتبر الحاجز المشيمي (Placental barrier) ذو كفاءة مرتفعة بالنسـبة للمركبات الكيماوية الشديدة الذوبان في مذيبـات الدهـون ، بينمـا بالنسـبة للمركبات القطبية فإن كفاءة هذا الحاجز تصبح عالية ومؤكدة بما يعـادل ١٠٠ : ١ لمركب الباراثيون .

ونظرا لتوقع مقدرة الجنين على إخراج المواد القطبية ببطيء وكونه أكثر حساسية للمواد السامة عن الحيوانات البالغة و أن تثبيط عمل إنزيم الكولين إستريز يعتبر متوسطا فإن تأثير الحاجز المشيمي على المواد القطبيـة لا يمكن الإعتداد به كلية .

أما بالنسبة لتركيز المبيدات في الأعضاء التناسلية فتشير الدلائل الغـير مباشرة علي حدوث تغيرات قد تكـون مورفولوجيـة أو وظيفيـة فقـد أدت المعاملة بمركب الددت إلي تثبيط نمو الخصية و الأعضاء التناسلية الثانويـة في الطيور : الديوك الصغيرة (Cockerels) و الكلاب التي تغذت علي غـذاء محتوي علي مركب الددت لمدة طويلة .

الباب الخامس

الإنتقال عبر المشيمة

و التمثيل الغذائي و سمية الملوثات العنصرية(المعدنية)

الإنتقال خلال المشيمة والتمثيل الغذائي وسمية المعادن
(Placental Transport , Metabolism and Toxicity of Metals)

تعتبر المشيمة عضو عامل بين الأم ونمو وتطور الجنين ، فتعمل على تغيير التركيب وتلعب أدوارا هامة أثناء نمو الجنين فهي تقوم بوظيفة كل من الرئة والجهاز الهضمي والكلى بالإضافة إلى عملها كالغدة الصماء فمن حيث التركيب نجد أن المشيمة في الإنسان تكون من النوع (Hemo-mono chrial) بمعنى أن البلاستوسيست (Blastocyt) يغزو (Endo metrium) مزيلا بذلك الأنسجة الضامة من طبقه (Endometrial) وتآكل الأوعية الدموية للأم بحيث تصبح طبقة المشيمة (Syncitiotrophoblast) الوحيدة على الإتصال المباشر بدم الأم و تغطي طبقة المشيمة (Syncitiotrophoblast) هذه بزوائد دقيقة تعمل على زيادة مساحة السطح والحصول على المواد الغذائية وتبادل الغازات .

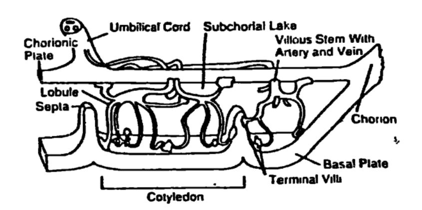
ويختلف تركيب سطح المشيمة في الإنسان عن بقية الحيوانات المستخدمة في التجارب المعملية ما عدا الجرذان (Primates) والتي تحتوي علي طبقات إضافية (Trophoblast) تعمل علي فصل دم الأم عن الجنين كما في الأرانب و الفئران الكبيرة والصغيرة أو كما في أمهات الكلاب والتي تحتوي مشيمتها علي طبقة من خلايا الطلائية الداخلية (Endothelium) والتي تعمل علي منع الإتصال المباشر بين الأم والمشيمة .

وكيس المح المشيمي(Yolk sac placenta) و(Lagomorph) في الفئران الكبيرة يستمر في وظيفته طوال فترة الحمل وعليه يلعب دورا حرجا في منع نقل الجلوبيولين المناعي(Immunoglobuline) أما بالنسبة للإنسان فلا يعتقد أن كيس المح يستمر في وظيفته أكثر من ثمانية أسابيع من الحمل .

ويبين الرسم التوضيحي شكل رقم (٥-١) قطع سطحي في مشيمة الإنسان في صفيحة الكوريون (Chorionic plate) بينما السطح الوجهي للجنين يتجه للصفيحة السفلي بالإضافة لوجود منطقة التلامس النسيجية بين الأم والجنين .

وتدخل أوردة وشرايين الجنين المشيمة عن طريق الحبل السري (Umbilical cord) الذي يحتوى على اثنين من الأوردة وشريان واحد ،

وتتفرع الأوردة حتى تصل إلى فلقات المشيمة (Cotyledons) في القاعدة و تدخل هذه الأوعية إلي الزوائد (Villi) و التي تتفرع بدورها حتي تنتهي بالزوائد الطرفية التي تحاط بدم الأم و المعروفة باسم Sub-chorial : Lacuna) (lake . ويدخل دم الأم للمشيمة عن طريق شرايين الرحم اللولبية (Uterine spiral arteries) والمرتخي من الجهة الطرفية ولا يستجيب لأي من المواد الموسعة (Vaso active) التي تمر في الأوعية بينما يترشح دم الأم الموجود بين المسافات البينية للزوائد مما يسمح بنقل الأكسيجين و نواتج التمثيل الغذائي . ويكون حجم الدم الموجود في الزوائد المختلفة Intervillous) (ما يقرب من ٢٣-٣٨ % من حجم المشيمة . و نظرا لكبر السطح المعرض من المشيمة لحجم كبير من دم الأم حتى تقوم المشيمة بوظيفتها العادية فإن ذلك يدعو إلي تعرضها بنفس القدر إلي المواد السامة و خاصة المعادن كالكالسيوم والكادميوم التي تتشابه مع المواد والعناصر الضرورية. فتتمكن بعض المعادن السامة من النفاذ إلي المشيمة و تتركز هناك أو قد تنتقل إلي الجنين عبر ميكانيكية نقل الغذاء إليه و لطالما يزداد إحتياج الجنين للمواد الغذائية بزيادة فترة الحمل فعليه يزداد أيضا التسمم المشيمي بواسطة المعادن السامة .



شكل رقم (٥-١) : قطع سطحي في صفيحة الكوريون بالمشيمة

العقاقير والسموم والملوثات البيئية المشوهة للأجنة

تقدر عدد المواد التي اختبرت ويعتقد أنها تسبب حدوث التشوه بحوالي ما يزيد عن ٣٣٠٠ مادة كيماوية تتبع مجاميع كيماوية مختلفة حيث وجد أن ٢١ % منها تحدث التشوه في معظم أنواع حيوانات التجارب في حين أن ٧% منها عبارة عن مواد كيماوية تسبب حدوث التشوه في أكثر من نوع من أنواع حيوانات التجارب بينما ٦٣% من هذه المواد لا تسبب التشوه أما ما تبقى من هذه النسبة وهى ٩% فمشكوك في نتائجها المعملية . وفيما يلي شرح بشيء من التفصيل لبعض أمثلة لأفراد المجموعات الكيماوية :

١-مواد لها تأثير سام على التطور :

١-١-الثاليدوميد (Thalidomide) :

أرتفع عدد حالات الأطفال حديثي الولادة المشوهين بدرجة ملحوظة فبلغ ٥٨٥٠ حالة من سنة ١٩٦٠وحتي ١٩٦٢ نتيجة تعاطى أمهاتهن مركب الثاليدوميد (Thalidomide) حيث أوقف استعماله كلية .

وأهم التشوهات الذي أحدثها هذا العقار تتلخص في غياب أحد الأطراف (Amelia) أو درجات متفاوتة من قصر العظام الطويلة في الأطراف وخاصة الأيدي (Phocomelia) وهذا بالإضافة إلي تشوهات في القلب والعينين والجهاز الهضمي والجهاز البولي علاوة على تشوهات في الأذنين .

١-٢-داي أيثيل بسترول (Diethyl stilbestrol) :

وهو هرمون الإستيروجين المصنع والغير ستيرويدى (Nonsteroid) وقد استعمل في الولايات المتحدة الأمريكية وعلى نطاق واسع منذ سنة ١٩٤٠ و حتى سنة ١٩٧٠ لكونه مركب يمنع حدوث الإجهاض ويحث المشيمة على إنتاج كل من هرمون الإستيروجين والبروجيستيرون حيث أدي استعمال

C_2H_5 C=C C_2H_5 OH HO

Diethyl stilbestrol (DES)

O N O O N H O 1 *

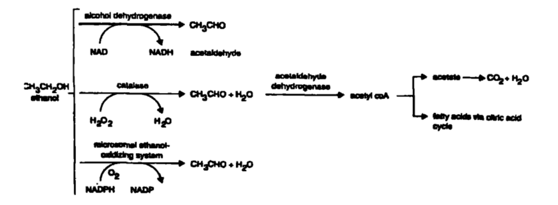
الثالدومد[1] (Thalidomide) *

الأمهات (ثمانية عشرة عاما) لهذا المركب قبل حدوث الحمل وبمدة تصل إلي ثمانية عشرة أسبوعا تسبب في حدوث تشوهات في الجهاز التناسلي بنسبة ٧٥% لإناث الأطفال المولدين من هؤلاء الأمهات أما ذكور الأطفال فقد تسبب هذا العقار في حدوث (Epididymal cysts) وضمور الخصي ونقص في حجم السائل المنوي ونوعيته وتستمر فرصة حدوث التشوه بتقدم الأمهات في العمر (حتى سن ٢٢ عام بعدها تقل الفرصة).

١-٣ الإيثانول (Ethanol):

بالرغم من أن عملية التسمم بواسطة الكحول معروفة منذ الأزل إلا أن ضرره على الأجنة و الأطفال حديثي الولادة لم تتفاقم إلا سنة ١٩٧٠ حيث ثبت أن أعراض موت الأجنة نتيجة التشوه بالكحولات (Fetel Alcohol Syndromes : FAD) والتي تشمل القحفي وجهي (Carniofacial) وكذلك المظهر الرديء أو الشاذ (Dysmorphism) وتأخر النمو فى الأطفال حديثي الولادة و التي تكون مصحوبة بتأخر في الحركات العضلية الإرادية وتأخر في النمو الذهني والعقلي (Intelligence quotient : Iq) والتي إنخفضت إلي ٦٨ % فقط.

والميكانيكية التى يؤثر بها كحول الإيثيل أو ممثلاته ، شكل رقم (٥-٢) فى أحداث التشوه غير معروفة و إنما الملاحظ موت مرتفع فى مجموع الخلايا الحساسة .



شكل رقم (٥-٢) : تمثيل كحول الإيثيل

١ – ٤ –الكوكايين (Cocime) :

وهو مركب نباتي المنشأ يستخرج من الكوكا وهو مخدر موضعـــي لـــه صفة التأثير علي إنكماش الأوعية (Vasoconstrictor) هذا بالإضافة إلـــى أن الكوكايين يمنع الإنتقال العصبي نتيجة العرقلة السريعة لممـــرات الصوديـــوم وتناول الأعصاب للمواد : كاتيكول أمينات (Catechol amines) و مركـــب ٥- هيدروكسي تريبتامين (5- hydroxy tryptamine) وعملية تأثير الكوكايين علـــى الأجنة معقدة ومتضاربة فى نفس الوقت حيث يكـــون مـــن الصعـــب تبيـــن أعراضه بالضبط بسبب العوامل العديدة والمختلفة التى تتداخل فـــى إظـــهار الأعراض كالحالة الاجتماعية و التدخين والإدمان الكحولي بالإضافة إلـــى أخذ عقاقير أخرى لها تأثير متكاتف و سيء على الكائن ألحـــي ومـــع هـــذا فتوجد بعض الأعراض التى تشير إلي تأثير الكوكـــايين مثـــل آلام الوضـــع المبكرة (Microcephalyces) و تطور (Prosencephalic) و بالإضافة إلى نقـــص ملحوظ فى وزن الأطفال حديثي الولادة هذا كما يؤثر الكوكايين على هـــؤلاء الأطفال فيضطرب النوم ويزداد الإرتعاش عندهم وقلة الأكل أو التغذية مؤديا كل هذا إلى أعراض الموت الفجائي للأطفال وكذلك من الأعـــراض الهامـــة لمثل هذه المادة تثبيط نقل وعمل المشيمة .

١ –٥ –الروتينويدات (Retinoids) :

إن مقدرة الزيادة فى فيتامين أ (Retinol) للحث على وجود التشـــوهات معروف منذ أربعون عاما تقريبا حيث تحدث هذه التشـــوهات فـــى الوجـــه والأطراف والجهاز العصبي المركزي للأجنة ، بينما يتفوق التشوه العظمـــى فى ظهور كل تلك الأعراض وقد وضعت المحاذير على مثل هـــذه المـــواد وخاصة بالنسبة للأمهات الحوامل وأظهرت التأثيرات التشوهية التى يحدثـــها فيتامين أ والمواد الروتينية (Retinoids) وبـــالأخص حمـــض (13-cis etenoid : Iso tretinoin : Accutane) وذلك بالنسبة للأطباء والمرضى على حـــد سواء وخاصة من في سن المراهقين من هؤلاء المرضى .

OCH_3 H_3CO O C H H O O O CH_2 H_2 H_2C C C CH_3

روتينون (Rotenone) ٩١

CH_3 N O C OCH_3 O O C

(Cocaine) الكوكايين

١- ٦ -حمض الفاليرويك (Valproic acid) :

يستخدم حمض ألفا ليرويك (٢- propyl pentanoic acid) كمادة فائقة للتقلص و استعملت في أوروبا سنة ١٩٦٧ بينما استعملت في الولايات المتحدة الأمريكية بعد حوالي عشر سنوات . ونتيجة للحالات المشوهه التي ظهرت في كل من أوروبا و الولايات المتحدة الأمريكية في الأجنة والأطفال حديثي الولادة لأمهات يتعاطين مادة الفالبروات (Valproate) نظرا لإصابتهن بمرض الصرع فقد أتجهت أنظار الهيئات الصحية المسئولة إلى إيقاف أستعماله ووضعه في قائمة العقاقير التي تحدث التشوه في الإنسان .

٢-عقاقير ذات تاثير ضار (Drugs of Abuse) :

٢-١-أمفيتامين (Amphetamine) :

يعمل هذا العقار وما يشابه إلي حدوث التشوه في كل من الإنسان والحيوانات فمعاملة الفئران الصغيرة بمادة (Dextro amphetamine) عن طريق الغشاء البريتوني في اليوم الثامن من الحمل قد أدت إلي ازدياد عدد الأجنة الممتصة بينما وصلت نسبة حدوث التشوه إلى ٣٨% من الأجنة وشمل التشوه عيوب خلقية في القلب في حوالي ١٢% من الحالات ، بينما وصلت نسبة الشفة المشقوقة إلى ١٨% بالإضافة لعيوب في العينين تعادل ٨% . وعلى العكس فالسيدات الحوامل اللاتي أعطين نفس العقار أثناء تكون الأعضاء في الأجنة لم تسفر عن أي تشوهات في القلب بالرغم من سمية الأمفيتامين لأجنة الفئران الصغيرة خاصة بالثلث الأول والثاني من الحمل .

٢-٢ مواد الهلوسة (Hallucinogens) :

أدت دراسة تأثير هذه المواد على حيوانات التجارب إلى معرفة حدوث تأثيرات غير مستحبة فعند معاملة إناث من حيوانات القوارض شبيه بالجرذ (Hamster) في اليوم الثامن من الحمل وبجرعة من أي من المواد التالية :

- Lysergic acid diethyl amides : LSD
- Mescaline
- 2-bromo-d - Lysergic acid diethylamide

و التي أدت إلى وجود كثير من التشوهات مثل :

- Excencephaly

- Spina bifida
- Intraparietal meningocele
- Cephalocele
- Hydrocephalus
- Meningocele
- Edema & Hemorrhage of Spinal Parietal & Frontal areas

وذلك عند تشريح الأمهات فى اليوم الثاني عشر من الحمل بينما الأجنة التي لم يحدث بها أى تشوه كانت أحجامها صغيرة جدا .

وعند حقن مادة (Lysergic acid diethyl amides : LSD) فى الفئران عند اليوم السابع من الحمل أدى ذلك إلى حدوث الإجهاض بعد أربعة أيام من المعاملة و مع وجود تشوه فى ٥٧ % من الأجنة الناتجة . وفى جميع الأحوال حدث تشوه ونقص في تكوين المخ بينما أدت المعاملة أيضا إلى إزاحة أو إنحراف فى موضع العينين . كذلك فقد وجد أن مثل هذه الحالات تحدث فى إناث الإنسان الحامل فى اليوم الثاني عشر لليوم الثانى والعشرين . هذا ولم يظهر أى تأثير تشوهي فى أجنة الفئران المعاملة فى اليوم السابع و حتي اليوم السادس عشر من الحمل وقد يرجع السبب إلي إختلاف الجرعات المستخدمة أو الإختلاف فى نوع حيوانات التجارب .

٢-٣-ماريونا (Marihuana) :

بالرغم من أن بعض الأبحاث المنشورة تشير إلى أن مادة (Tetrahydra cannabitol) تحدث سمية فى الأجنة فإن البعض الآخر قد أعلن أن هذه المادة لا تحدث السمية فى الأجنة إلا عند الجرعات العالية وفى نفس الوقت قد لا تكون محدثه للتشوهات بالأجنة .

٢-٤- مواد مخدرة (Narcotics) :

لا يعتبر المورفين (Morphine) مادة محدثه للتشوه بالفئران الصغيرة والكبيرة ولكنها تؤثر بطريقة ما على الأجنة فالأطفال حديثي الولادة لأمهات أعطين مورفين أثناء الولادة ظهرت عليهم علامات (Pinpont pupils) بينما

حدث هبوط للأطفال حديثي الولادة لأمهات عوملن اما بالمورفين أو مركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) أو مركب الميثادون (Methadone) أو مركب ليفورفانول (Levorphanol) بالإضافة إلى مركب دايهيدروكودايين Dihydro coddaeine) . كذلك فمركب (Meperidine) و مركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) والبنتو باربيتال (Pento barbital) ومركب بروميثازين (Promethazine) قد أدوا إلي خفض مؤكد لخاصية الإنتباه (Span af attention) لمؤثرات الرؤيا فى الأطفال حديثي الولادة عمر يومين وحتي أربعة أيام .

٢-٥ الباربتيورات (Barbiturates) :

توجد تأكيدات دامغة بأن مركبات الباربيتيورات سواء قصيرة أو متوسطة أو طويلة المفعول تنفذ بنجاح إلى حاجز المشيمة وهذا بالإضافة إلى أن نصف الجرعات المميتة تكون أقل فى حالة الفئران حديثي الولادة سواء من أمهات فئران صغيرة أو فئران كبيرة وذلك عن طريق تأثيرها على البالغين.

والنسبة بين الجرعة القاتلة للنصف للبالغين إلى مثيلتها في حديثي الولادة هي ١,٢٥ وعدم إكتمال حاجز المخ الدموي(Blood Brain Barrier : BBB) فى الحيوانات حديثه الولادة يثبت وصول البنتو باربيتال إلى المخ وهو ما يشير إلى إرتفاع سمية وحساسية صغار الحيوانات له وذلك بالمقارنة بالبالغين .

٣-عقاقير تؤثر على الجهاز العصبى المركزى للأجنة :

٣-١-مواد التخدير (Anesthetics) :

يؤدي إستنشاق أكسيد النتروز (Nitrous Oxide) إلى صغر حجم الأجنة وضغط سائل النخاع المخي الشوكي (Cerebrospinal) فى فراغ الجمجمة (Hydrocephaly) ، بينما يسبب الكلوروفورم التشوهات فى الفئران الكبيرة فى حين أن الأثير والهالوثان (Halothane) وميثوكسي فليوران (Methoxy flurane) لا تحدث أي تأثير تشوهي . أما وجود حالات الهبوط فى الفئران حديثي الولادة فيرجع إلى تركيز مادة الإثير فى الأنسجة ودم الفئران بالقرب من وقت الولادة نتيجة لزيادة تركيزه فى دم أمهاتهم وطول فترة تخديرهم .

٣-٢ مواد التحذير الموضعي :
لم يثبت أي تأثير تشوهي بالنسبة لمواد التحذير الموضعي بالرغم من أنـــة يجب وضع تأثيره في الإعتبار عند دراسته وعواقبه على الأجنة فقد وجـد أن مواد التخدير الموضعي المستخدمة عند الولادة تؤدى لهبوط عنـــد حديثـــي الولادة وتشنجات (Spasticity) ونقص في نمو العقل يستمر بفترة الطفولة .

٤- المواد المضادة للحساسية (Antihistamines) :
تعتبر مادة بيريميثامين (Pyrimethamine) من المواد التى لا تنشط المـــواد الهيستامينية ($C_5H_9N_3$: Histamines) فأدي أستعمالها علـــى الفـئران الكبـيرة الحامل في اليوم التاسع إلى حدوث ٤٣%· من المظاهر الغير طبيعية أما عنـد إعطاء هذا العقار في وقت متأخر عند اليوم الثالث عشر من الحمل وبجرعـــة ١٠ ملليجرام / كجم ظهرت أعراض غير طبيعية(Abnormalities) فـــي٩٨% من الأجنة بينما أدي خفض الجرعة للنصف لإنخفاض النسبة إلى ٧٢% .
والعقاقير المضادة للحساسية والمحتوية على سلسلة من مجموعة إيثيـــل أمين مثل عقار ميثابيريلين (Methapyrilene) و دايفينيل درامـــامين (Diphenyl dramamine بالإضافة إلى بروميثازين(Promethazine) لم تحدث تشوهات بالأجنة كذلك فإن مركب (Dimethyldramine) وهو ملح(8-Chlorothieophilline للمركـــب (Diphenyl dramamine) لا يحدث تشوه بالفئران الكبيرة المتناولته لمدة ثلاثة أيام قبل حدوث الحمل وأيضا طوال فترة الحمل كلها .
أما تلك المركبات المحتوية على مجموعة إيثيل أمين بحلقة مثل مركبـــات ميسليزين(Meclizine) ومركب كلوروسيكلزين(Chlorcyclizine) فشديدة التـــأثير التشويهي وناتج التمثيل الغذائي للمركبيـــن نـــور-كلورســيكلزين فيمحتمـــل مسؤولية تجاه تكوين التشوه فالمعاملة بمادة سيكلزين في اليوم العاشر وحتـــى اليوم الخامس عشر تؤدي إلى حدوث إعادة امتصاص للأجنة بنســـبة٣٠ % بينما تحدث تشوه بنسبة ٤٠ % وتلخصت في حدوث شق فـــي ســقف الفــم وفكوك قصيرة (Brachygnathia) وأفواه صغيرة(Microstomia) بالإضافة لتقويـــة (Ossify) في عدد من العظام مع وجود عتامة عند تشـــريح العيـــن (Catarcts)·
وبالرغم من أن الكلوروسيكلزين أكثر قوة في إحداثه للتشوهات من الســيكلزين إلا أنه لا يحدث كثير من نسب موت الأجنة كما يحدثه المركب الأخير .

٥-مهدئات الجهاز العصبى المركزى(Central Nervous system Depressants):

بالرغم من أنّ المهدئات مثل (Tranquilizers) لا تحدث تغيرات تشـــريحية شاذة مؤكدة (Anatomic malformations) إلا أن الشواهد تشير بأن تأثيرها يــأتي متأخرا فى حياة الصغار حديثي الولادة فمعاملة الفئران الصغيرة بالريســيربين (Reserpine) أو ميبروبامات(Meprobamate) أخرت نمو وتطور صغارهن فـــى حين المعاملة بالعقار كلوربرومازين (Chlorpromazine) أنتجــت صغــار ذوى نمو أسرع من هؤلاء الذين لم تعامل أمهاتهم هذا بالإضافة أنها أدت الى عـدم السمع الوراثي وقلة النشاط والإنفعالات فى الفئران حديثة الولادة وكان تــأثير ميبروبامات على الفيران حديثة الولادة هو ضعف التعلم بينما لم تحدث مـــع العقارين الآخرين وعند معاملة الفئران الصغيرة أثناء الثلــث الأوســط مـــن الحمل بمادة ريسيربين أو بمادة ٥-هيدروكسي تربتوفان فأدت إلـــى زيـــادة نسبة الموت وإعادة امتصاص الأجنة .

فقد ثبت أن العقار كلوربرومازين ينفذ خلال مشيمة الإنسان ولكــــن لــم يثبت أى تأثير ضار بالأطفال حديثى الولادة بينما ينفــذ الريســيربين مســببا إحتقان الأنف (Congestion) لمدة ٥-٦ أيام مع سكون تام وغيبوبة فـــى ١٠% من الأطفال حديثي الولادة .

٦-المواد المزيلة للألــم والخافضــة للحــرارة (Analgesis & Antipyretics : Salicylates)

الساليسيلات مواد قادرة على إحداث تشوهات بدرجة كبيرة جدا بـــالفئران الكبيرة مسببة إعادة امتصاص وتشوهات بالهيكل العظمى والأوعية الدمويـــة بالحبل الشوكي بالأجنة وإنشقاق الشفة وعدم حركة الأمهات الحوامل خاصـــة باليوم العاشر من الحمل ويحث على حدوث التشوه فى الأجنة .

ومعاملة الفئران الحوامل عديمة الحركـــة بمـــادة مهدئـــة كبنتوباربيتـــال الصوديوم أو كلوربرومازين تؤدى إلى إنعدام تأثير الساليسيلات على الحـــث بعدم الحركة وتكوين التشوهات فى الأجنة كما تعمل علـــى خفــض تخليـــق السكريدات العديدة المخاطية (Mucopolysaccarides) أو يرجع التشوه للأكســـدة الفوسفورية أو إلى إحتمال تأثيرها على التوازن الإليكتروليتي .

ولا يعتبر الأسبرين ساما للأجنة البشرية إنما مروره عبر المشيمة يؤدى لنزيف فى الأطفال حديثي الولادة وإنسياب لمادة البيلروبين المرتبطة عند التعرض لكميات كبيرة منه قرب ميعاد الولادة .

٧- كيماويات علاج السرطان (Chemical Therapeutic Agents):

لعقاقير علاج الأورام خاصية تثبيط نمو إنقسامات الأنسجة السريع وعلية فكثير منها لها القدرة على أحداث التشوهات بالرغم من عدم وجود علاقة بين ميكانيكية إحداث التشوه وبين عملية إنقسام وتميز الخلايا (Cellular Proliferation) . ويمكن تقسيمها صيدلانيا لأربعة مجاميع :

٧-١-مضادات نواتج التمثيل (Antimetabolites) :

تشابه هذه المواد في تركيبها البنائى المكونات الحيوية ومن أمثلتها مضادات نواتج التمثيل الغذائي والتي لها تأثير فعال فى علاج مرض السرطان كمشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبيريميدات والجلوتامين فحمض ميثيل فوليك مضاد لفعل حمض الفوليك ومسبب لحدوث التشوه .

حيث أدت المعاملة المبكرة بمركب أمينوبترين والمستخدم كمادة مجهضة للسيدات الحوامل إلى إجهاضهن مع حدوث تشوهات بالأجنة كسقف الفم المشقوق (Anecephaly) و (Hydrocephalic) و (Meningocele) . وأدي إستخدامه على الفئران الكبيرة لإعادة امتصاص الأجنة أو موتها دون حدوث تشوهات.

٧-٢ المواد المؤلكلة (Polyfunctional Alkyling Agents) :

بالرغم من أن بعض مركبات غاز الخردل النيتروجيني والمركبات التي تحاكى فى تأثيرها عمل الإشعاع تعتبر مواد مسببة لحدوث التشوهات فى الحيوانات إلا أن تأثيرها غير واضح وغير مؤكد حدوثه في الإنسان .

فمعاملة أمهات الفئران الصغيرة عند اليوم العاشر والأثنى عشر من الحمل بمركب الخردل النيتروجيني أحدثت تشوهات فى العين والأذن والجهاز العصبي بينما عند معاملة الفئران الكبيرة بنفس المركب حدثت تشوهات وعند معاملة الفئران بتركيزات مرتفعة فى اليوم ١٤-١٦ من الحمل أدت إلي نقص فى وزن الأجنة وفلطحة الرأس وشق فى سقف الفم مع غياب أضلع بالهيكل العظمى أحياناً أما عند المعاملة فى اليوم الثاني عشر وهو أكثر أيام الحمل حساسية فقد أدى إلى حدوث سمية حادة للأجنة مع

وجود بعض المظاهر الغير طبيعية بعدد قليل من الأجنة التى عاشـــت كمــا وجد أن الأجنة تكون أكثر حساسية عند جرعات تعادل ربــع أو ســدس مــا تتحمله أماتهم .

ومركب سيكلوفوسفاميد (Cychlo phosphamide) المضاد للورم والمحتـــوى على جزئية الخردل النيتروجيني ذو تأثير فعال في إحداث التشوه فى الفـئران الكبيرة والصغيرة فأستعمال ٢٠ ملليجرام / كجم فى اليوم الخـــامس عشــر والسادس عشر من الحمل أدى إلى حدوث تحلل فى النواة لجزئيات صغــيرة (Karyorrhexis) و (Pyknosis) بالإضافــة إلــى زيــادة فـــى كســـر الكروموسومات (Hyperchromatosis) وفى جدر نواه الخلايـــا بـــأجزاء المـــخ والأنسجة الميزانكيمية (Mesenchymal) . أما عند إعطائه للفئران الكبيرة عنـــد اليوم الثاني عشر من الحمل أدي إلى خفض فى إنزيم البوليميريز بحمضـــي النواة بينما المعاملة بمركب الثاليدوميد فـــأدت إلـــى إنخفـــاض فـــى إنزيـــم البوليميريز الريبوسومي فقط .

وقد أدى حقن مركب ن-ميثيل-ن-نيتروز يوريا المحدث للأوارم فـــى الغشاء البريتونى للفئران الكبيرة إلى حدوث تشوهات فى الأجنة .

أما معاملة مركب كلورأمبيوسيل (Chlorambucil) باليوم الثاني عشر مــن الحمل أحدث تشوهات فى كلي وحالب أجنة الفئران الكبيرة بنسبة ٩٥% وقــد حدث نفس التأثير لطفل حديث الولادة لأم أستعملته أثناء الثلاثة شهور الأولــى من الحمل ، كما أن مركب تراي إيثيليـــن ميلاميـــن (Triethylene melamine) يحدث نفس تأثير المركب السابق إلا أنة أقل قوة .

٨-التغيرات التشوهية بالأجنة الناجمة عن العوامل البيئية والعوامل الغـــير فارماكولوجية

(Teratognic changes induced by environmental & non pharmacological factors)

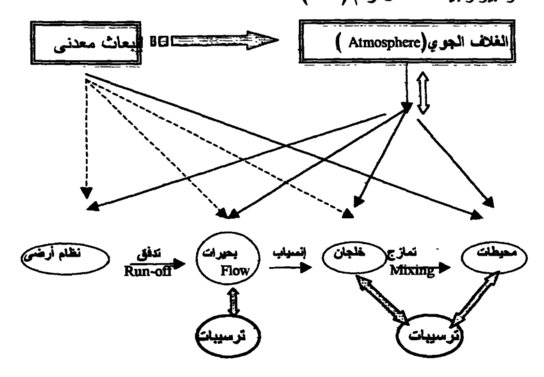
تؤدي كثير من الضغوط والعوامـــل الفيزوكيميائيـــة لأضـــرار بأجنـــة الحيوانات الحامل فالحرارة الشديدة سواء المرتفعة أو المنخفضة تسبب كثـــير من المظاهر الشاذة وكذلك المعادن المختلفة والأملاح حيث تختلف المعـــادن عن بقية المواد السامة الأخرى فى كونها لا يخلقها أو يحطمها الإنسان ومـــع هذا فإن إستعمالاتها بواسطة البشر وتؤثر على الصحة بطريقين :

□ الطريق الأول وهو النقل البيئى (Enviromental transport : Anthropogenic) بمعنى أن الإنسان أو عاداته أو كلاهما يمد مكونات النظام البيئي بها .

□ الطريق الثاني وهو تغيير الخصائص أو الأشكال البيوكيميائية لها .

فالمعادن أقدم السموم التى عرفها الإنسان فنحصل على الرصاص بكميات كبيرة كمنتج ثانوي عند تعدين وإستخراج الفضة وكذلك الزرنيخ تحصل علية أثناء تعدين كل من النحاس والقصدير وأستعمله قدماء المصريين فى تذيين وتجميل المقابر . و يصل عددها بالجدول الدوري إلي ٨٠ منهم ما لا يقل عن ثلاثون معدن سامة للإنسان وأهمية بعض هذه المعادن النادرة مثل إنديم (Indium) والجاليم (Gallium) تزداد نتيجة للاستعمالات الحديثة فى الإليكترونيات الدقيقة وعلاج الأورام وكثير من التقنيات الحديثة .

ويتم إعادة توزيع المعادن طبيعيا فى البيئة بواسطة الدورات الجيولوجية والبيولوجية ، الشكل رقم (٥-٣)



شكل رقم (٥-٣) : طرق إنتقال العناصر النادرة ف البيئة

و تعمل مياه الأمطار على إذابة ونقل الأحجار والمواد الخـلم (Ores) الى المجارى المائية ثم نقلها إلى المحيطات ليتم ترسبها أو تحمـــل بواســطة مياه الأمطار إلى مكان ما على الكرة الأرضية ، أما الدورة البيولوجية فـــهي تشمل التركيز البيولوجي لها بواسطة النباتات والحيوانـــات وإضافتــها إلـــى الدورات الغذائية المختلفة والتي قد تتعدى دورات عادات المجتمع كمـــا هـــو الحال مع الزئبق فالنشاط الصناعي للإنسان قد يخفض بدرجة كبيرة الوقـــت الذي تستمر أو تمكث فية المعادن أو قد تكون مركبات جديدة أو قد تسرع فى إنتشارها فى أنحاء العالم فتلوث البيئة بالمعادن ما هو إلا إنعكـــاس للمنـــابع الطبيعية بالإضافة إلى النشاط الصناعي .

و يوجد اهتمام كبير ليس فقط من حيث تأثير الجرعات الحادة وما تسببه من أضرار بل أيضا ينصب الإهتمام الأكبر على التعرض المجبر للجرعـــات المزمنة وما تسببه من أضرار على المدى الطويل حيث علاقة الســـبب مـــع التأثير غير واضحة أو قد تكون أقل من مســـتوى معرفتـــها (Clinically) وهو ما يؤدي لمستوى من التأثير الذى يحدث تغييرا فى دليل أو مؤشر هام (Index) أو فى أداء الأفراد كإنخفاض مستوى الذكاء المتوقـــع (Intelligence Quotients : I Qs) فى الأطفال الصغار نتيجة تعرضهم لمعدن الرصاص .

وعادة ما يكون من الصعب وأحيانا من المستحيل وخاصة عندمـــا نفتقـــد التخصصية إلقاء مسئولية التأثير السام على مركب بالتحديد حيث قد يرجـــع هذا التأثير لعدة مواد أو حتى أتحاد لبعضها فالتحدى هنا يكمن فـــى الحاجـــة الماسة لمعرفة المعلومات الكمية (Quantitative) الخاصة بالجرعة ومســـتواها فى الأنسجة مع المعرفة التامة وفهم التمثيل الغذائي للمعادن خاصـــة علـــى مستوى الأنسجة فمعظم المعادن تؤثر على العديد من الأعضاء والأجـــهزة إلا أن لكل معدن تأثيره المتخصص والذى يمكن تحسسه فى جـــهاز أو عضـــو معين .

وإستعمال المؤشرات البيولوجية (Biological Indicators) لتأثير السمية فى عضو ما تفيد كثيرا فى علاج الأمراض أو الوقاية منها . فإنزيمـــات الـــهيم تشير إلى السمية بمعدن الرصاص بينما تثبيط عمل الأوعية البوليـــة يعطـــى فكرة عن التعرض لمعدن الكادميوم فى حين تشير التأثيرات العصبيـــة إلـــى التعرض لكل من الرصاص والزئبق .

٨-١-عنصر الرصاص (Lead : Pb) :

يعتبر الرصاص من أهم وأكثر المعادن التى لاقت إهتماما كبيرا لتأثيره الضار على الكائنات الحية بكل أوجه الحياة ومكونات النظام البيئي وجميع النظم الحيوية فأشار Orfila ١٨١٧إلي أن الرصاص والتسمم بة هو الذى نال الإهتمام الأعظم عن غيره .

ونظر لسميته على الجهاز العصبي وفى نفس الوقت لا توجد حاجة بيولوجية ماسة لتواجده لذا فالإهتمام ينصب على تعيين الجرعة التى عندها يصبح هذا المعدن ساما ، والتي تتوقف على العمر والظروف المختلفة للكائن الحى . وأكثر مجاميع الكائنات الحية حساسية له هى الأطفال فى سن النمو بالإضافة إلى الأجنة .

ويجد الرصاص طريقة إلى الأفراد عن طريق الغذاء والهواء المحيط نتيجة لإحتراق الوقود المحتوى علية فيبث عادم السيارات ما يقرب من ٢٠% يتحمله البالغون بينما ٣٥% أو أكثر يتعرض له الأطفال وفى الصناعات المختلفة كالبويات . ويختلف تركيز الرصاص فى الهواء بإختلاف مصادره وعادة لا تصل إلى ١,٠ ميكروجرام / متر مكعب وخاصة عند إنتاج وإستخدام وقود السيارت الخالى من الرصاص . ويتواجد الرصاص فى الهواء الجوى إما فى حالة صلبة كمسحوق أو ذرات من ثاني أكسيد الرصاص أو يكون فى حالة بخار . أما بالنسبة لمياه الشرب التى تدخل المنازل فهى تحتوى على أقل من ٠,٠٠٥ بيكوجرام (جرام = ١٠ ^{٦} ميكروجرام = ١٠ ^{٩} نانوجرام = ١٠ ^{١٢} بيكوجرام) وعلية فإن ما يحصل علية الفرد يوميا من مياه الشرب يكون عادة فى حدود ١٠ ميكروجرام .

ويختلف إمتصاص الرصاص خلال الجهاز الهضمي بإختلاف الأعمار فيمتص الأطفال حوالي ٤١% من مجموع ما تتعرض له أجهزتهم الهضمية بيما تنخفض هذه النسبة إلى ٥- ١٥% فى البالغين فى حين يمتص تقريبا كل الرصاص الذى يترسب فى الرئة . ويعد مستوى الرصاص فى دم الإنسان أكثر المؤشرات البيولوجية لدراستة فيوجد على الأقل إتجاهين لحركية : الرصاص المتحرك فى الأنسجة الرخوة والمترسب منه فى الهيكل العظمى والذي تبلغ فترة نصف حياته حوالي ٢٠ سنة كما يتركز بالمادة الرمادية

بالجهاز العصبي المركزي بينما طريق إخراجه الأساسي بـــالبول وإرتفـــاع تركيزه بالدم عن ٤٠٠ نانو جرام/ملل ينتشر بجميع أجهزة الجسم بمـــا فيـــها الجهاز التناسلي مسببا العقم والإجهاض مع موت الأطفال حديثي الولادة .

ويكون الجهاز العصبي والكلى الهدف الأساسي لسمية الرصاص وترتفـع سميته خاصة بالجهاز العصبي الذي يكون فى حالة تطور فى الأطفال .

وعلى مستوى الخلية يتداخل مع تخليق البروتين ويثبط عمـــل إنزيمـــات الغشاء والميتوكوندريا بالإضافة الى تعطيل التخليق البيولوجي للـــهيم محدثـــاً أنيميا ويؤثر على بروتينيات الدم بالكبد والمخ والكلى فإنخفاض بروتين الـــهيم فى المخ يؤثر على الجهاز العصبى بينما إنخفاضه فى الكليتين يؤثـــر علـــى مستوى (1.25-(OH)-Vitamine) ودورها الهام فـــى تنظيـــم التمثيـــل الغذائـــى للكالسيوم ، فالرصاص يشبه فى صفاته الكالسيوم ويتنافس معه فـــى تنشـــيط الإنزيمات المنظمة كما يحدث نقص في النقل العصبي عن طريق تثبيط عمـــل المواقع الكولونية ويؤدى إلى إعاقة كل من إمتصـــاص الدوبـــامين بواســـطة (Synaptosomes) بالإضافة الى إعاقة امتصاص حمض جاما-أمينو بيوتريك .

وينفذ الرصاص خلال المشيمة مؤديا لتأثيرات ســلوكية ونقـــص شـــديد بوزن أجنة الفئران الكبيرة التى تعرضت للرصاص في ماء الشـــرب (١٠٠ ميكروجرام / لتر) طوال فترة حملها بالإضافة لوجوده بأنسجة الأجنة طـــوال فترة الحمل وخاصة بأواخر فترة الحمل .

كذلك فتعرض بيض الفراخ أو الفئران الصغيره لـــه يـــؤدى لحـــدوث نزيف فى المخ (Cerebral hemorrhage) و(Hydrocephaly) وتشوهات فى الجـــهاز العصبي لصغارهم بينما لم يكن للمادتين رابع إيثيل الرصاص وثالث إيثيـــل الرصاص أى تأثير تشوهي .

وتعرض الأمهات حديثي الحمل(١٦ يوم) لمعـــدن الرصـــاص ولمـــدة ٨ ساعة / يوميا /٨ أسبوع أدى لإرتفاع مستواه فـــى أجنتـــهن عـــن مســـتواه بالأمهات وبعد مرور ٣ شهور أجهضت الأمهات بدون سبب محدد واضـــح وهو ما يشير بأن مستواه بدم الأجنة لا يحدده بـــالضرورة مســـتواه فـــى دم أمهاتهم إنما يحدده ما يتحرر من المتراكم منه بكبد وعظام الأجنة . فـــأثبتت الدراسات أنه ينفذ خلال المشيمة وأن الأفراد بـــالمدن (Urban) يعـــانون مـــن أرتفاع مستوياته بالدم بالمقارنة بهؤلاء الذين يعيشون فى الريف .

كينيتيكية سمية الرصاص (Toxicokinetics) :

يمتص البالغون كمية من الرصاص تتراوح بين ٥- ١٥% عن طريق الغذاء ولا تحتفظ أجسامهم بأكثر من ٥% مما أمتص وهذه النسبة تصل في الأطفال إلى ٤١,٥% في المتوسط ويحتفظون بحوالى ٣١,٨% مما أمتص.

ويتوقف امتصاصه بواسطة الرئة على عوامل كثيرة بالإضافة إلى التركيز مثل حجم الهواء المستنشق يوميا (بهيئة بخار أو ذرات) كذلك حجم الذرات المتوزعة فى الهواء (فكلما قل حجمها كلما زادت نسبة إحتفاظ الرئه به ولحسن الحظ فإن ٩٠% من ذراته الموجودة بالهواء لا تراكم بها) .

ويتواجد معظم الرصاص الموجود بالدورة الدموية فى أغشية خلايا الدم الحمراء أو فى اليهوجلوبين وبالرغم من أن تواجده بالبلازما والسيرم غير محدد ويصعب قياسها وتقديرها إلا أنه يشير لإحتمال تسرب جزء من الرصاص يعادل ما تحتوية الأنسجة الرخوه أو نهاية الأعضاء التى تكون أماكن للارتباط وغالبا ما تكون فى حالة تعادل بينها وبين ما يوجد فى داخل خلايا الدم الحمراء والبلازما .

ويخترق الرصاص المشيمة بحيث يكون مستوي ما يوجد بالحبل الدموى موازى لمستواه فى دم الام والذي يتناقص مستواه بدم الأم تدريجيا أثناء الحمل ربما بسبب تخفيف مكونات الدم ويتراكم الرصاص فى أنسجة الأجنة بما ذلك المخ ويكون متناسبا مع مستواه بدم الام .

ومعظم التعرض البيئي لمعدن الرصاص يكون فى صورة مركبات غير عضوية حتى ولو وجد فى الاغذية فالرصاص المضاف إلى غذاء حيوانات التجارب يكون يكون أقل فى تفاعلة البيوكيمائى من خلات الرصاص بينما التعرض للرصاص العضوى له نموذج لنمط سمى موحد ومعروف .

تأثيراته العصبية السلوكية والتطورية :

تتعرض الأطفال لتركيزات عالية تصل إلى ٨٠ ميكروجرام/ديسلتر تسبب أمراض فى المخ (Encephalopathy) وتتلخص أعراضها فى نسيان أو غيبوبة (Lethargy) وقىء وحساسية وفقد الشهية ودوخة أو دوار مؤديا لفقد المقدرة على توافق العضلات الإرادية مع انخفاض فى التنبيه (Consciousness) والذى قد ينتهي بغيبوبة ثم الموت حيث يري تورم شديد بالمخ نتيجة لخروج السوائل من الأوعية الدموية الدقيقة مصحوبا بفقد فى الخلايا العصبية مع

زيادة في الخلايا اللاصقة (Glial cells) فإذا ما حدث الشفاء يكــون مصحوبــا بالصرع أو التأخر العقلي وفي أحيان كثيرة تحدث أمراض بالعيون أو عمى.

ميكانيكية تأثيره وسمية الجهاز العصبي :

نظرا لتعقد تطور الجهاز العصبي وفرصة تداخل الرصـــاص فـــي نظـــام التطور العصبي الطبيعي فقد قسم تأثير الرصاص إلى مجموعتين كبيرتين :

- تأثير مورفولوجي شديد ومؤكـــد وهـــو تدهـــور البرنـــامج الزمنـــي للإتصالات بين الخلايا فينتج عن ذلك تغيرات في الدورة العصبية كمـــا يحث على التميز المبكر جدا للعقد العصبية التي تهاجر اليها الخلايا حيث تتمركز في مواقعها أثناء تكوين الجهاز العصبي المركزي .
- تأثير فارماكولوجي يتداخل مع ميكانيكية وظيفة النقل بالشبك ويعتقـــد أنه يحل محل الكالسيوم وأيضا الزنك في الحالات التـــي تعتمـــد علـــى الأيونات في نهاية الأطراف العصبية : الشبك (Synapses) فيكون مسئولا عن إعاقة نظم الانتقالات العصبية المختلفة مثل مواقع النقـــل الكولينـــي والنورأدريناليني و (GAB ergic) والدوبامينية وقد لوحظ أن التركـــيزات الجزئية من الرصاص تعمل على تنشيط إنزيم بروتين كينيزبالشـــعيرات الدموية الدقيقة بالمخ والذي يعتمد على الكالسيوم في عمله كمرسل ثـــان في تنظيم عملية الأيض الخلوية فإذا ما حدثت الإعاقة مـــن الرصـــاص تكون النتيجة إنهيار تماسك الحاجز الدموي المخي بالإضافة إلى أنه قـــد يحل محل الكالسيوم في تفاعلات(Calmodulin) المعتمدة علـــى الكالســـيوم فيثبط إنزيم (Membrane-bound Na-K ATP ase) ويتداخل مع طاقة الايـــض ورغم أن هذا التأثير عكسي وإزالة الرصاص من المواقع النشطة ممكنـــة إلا أنه حتى الآن لا توجد معلومات تشير إلى خفض مستويات الرصـــاص في الدم سواء بالإبتعاد عـــن التعـــرض أو بواســـطة العـــلاج بمســـكه مخلبيا(Chelation) فيؤدي لإزالتة من المواقع الجزئية الحساسة .

ومخ الجنين أكثر المناطق حساسية لتأثير الرصاص لعدم إكتمال نمـــو الحاجز الدموى المخى بالإضافة إلى أن خلايا الطلائية الداخلية التـــي تحـــث النمو والتطور وتكون الشعيرات في المخ الغير تام النمو تكون أقل مقاومـــة لتأثيراته عن مثيلتها بالمخ التـــام النمـــو لأنـــها تســـمح بوصـــول الســـوائل

والكاتيونات (كالرصاص) إلى مكونات المخ تحت التكوين بما فى ذلك خلايا الأستروسيت والأعصاب .

تأثيراته على الأعصاب المحيطة (Peripheral Neuropthy) :

يعتبر تأثيره السام على الأعصاب المحيطية من نماذج تواجده فى جسم الكائن الحى وخاصة مايسببه من أعراض بإرتخاء القدم والرسغ(Foot & Wrist drop) بعمال النقاشة المتعرضة له بحكم وظيفتهم . وقد يحدث فساد (Degeneration) للخلايا العصبية مع إزالة الغشاء الميليني (Demyelintion) بعد تآكل وإنهيار خلايا شوان (Schwann) بالإضافة لإحتمال حدوث فساد واليريان (Wallerian degeneration) بالنهايات العصبية للساق ومؤخرة الجسم والأعصاب الحسية أقل تأثراً بالمقارنة بتكوين وعمل الأعصاب الحركية التى قد يتأثر عملها وحركتها بوجوده بالدم بمستوى يصل إلى ٤٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل .

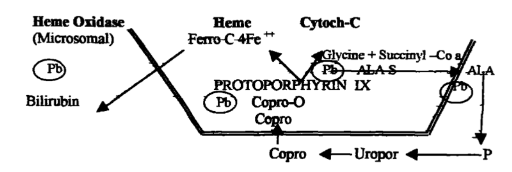
تأثيره على مكونات الدم (Hematological effects) :

يحدث الرصاص كثير من التأثيرات على مكونات الدم كالأنيميا حيث تكون خلايا الدم الحمراء صغيرة جدا بالإضافة لكونها صبغية(Hypochromic) كما يحدث فى نقص الحديد وزيادة عدد الخلايا الشبكية (Reticulocytes) وتصبغ بصبغة قاعدية نتيجة لتثبيط إنزيم بيريميدين-٥-نيوكليوسيديز فتوجد علاقة عكسية بين تثبيط الإنزيم وتركيزه بالدم فوجد أن المستوى الحرج لتثبيط الإنزيم بالدم (٤٤ ملليجرام/ ١٠٠ ملل بالاضافة إلى العلاقة الموجبة والمؤكده لتراكم البيريميدين والزنك والبروتوبورفيرين فتثبيط نشاط الإنزيم وتراكم نيوكليوتيد البيريميدين تؤثر علي ثبات وحيوية أغشية خلايا الدم الحمراء بتغير طاقة تمثيل الخلية .

وتنتج الأنيميا عن سببين أساسين:

- الأول : قصر دورة حياة خلايا كرات الدم الحمراء .
- الثاني : عرقلة تخليق الهيم فقصر دورة حياتها يرجع لزيادة هشاشة أغشية جدارنها مصحوبة بتثبيط إنزيم Sodium- Potassium depenetent ATP) ase) والمعتمد على الصوديوم والبوتاسيوم شكل رقم (٥-٣) فيوضح مدى تأثيره على الهيم وتخليقه فالإحتمال السائد بأن هذا التأثير ينصب على تثبيط إنزيم (o-Aminolevulinic Acid Dehydrase : ALA-D) مما ينتج

علاقة أسية سالبة بين الإنزيم والرصاص بالدم . كما يعمل الرصاص على خفض نشاط إنزيم (Ferro chelatase) الذى يعمل ويساعد على إدخال أيون الحديد فى حلقة البورفيرين أثناء تكوين الهيم وتحل الزيادة فى البروتوبورفيرين محل الهيم فى جزىء الهيموجلوبين وعندما تنتشر خلايا الدم الحمراء والمحتوية على البروتوبورفيرين نجد أن الزنك يمسك فى منتصف الجزىء فى نفس المكان الذى عادة يشغلة الحديد ويتميز خلايا الدم الحمراء المحتوية على بروتو بورفيرين الزنك بأنها شديده الوهج فتعطى فكرة عن التسمم بالرصاص .



شكل رقم (٥-٣) : أماكن تخليق الهيم والأماكن المتأثرة بالرصاص

ويعتقد أن الإنخفاض فى تخليق الهيم يحث على الزيادة فى معدل نشاط الخطوه الأولى من مسار تكوين الهيم وذلك نتيجة تحكم (Negative feedback) لإنزيم (Aminolevulinic Acid Synthetase) مما يؤدى إلى زيادة فى انتاج الحمض(Aminolevulinic Acid : ALA) بينما الإنخفاض فى نشاط { D – ALA } يؤدى الى زيادة الإخراج البولى للحامض . و بتعاطى حيوانات التجارب معدن الرصاص مسبقا أدى إلى ارتفاع معدل نشاط إنزيم (Heme oxygenase) مؤديا لإرتفاع فى تكوين البليروبين .

والتغيرات التى تحدث فى معدل نشاط الإنزيمات وخاصة (D – ALA) بالدم المحيطى وإفراز الحمض فى البول لهما علاقة وثيقة بالمستويات الحقيقية للرصاص فى الدم وتخدم كدليل بيوكيميائى مبكر للتعرض .

وحساسية بعض الأشخاص لتأثير الرصاص على أيض الهيم قد يكون له علاقة بالتشابة الوراثى للهيم فمثلا الجين (D – ALA) لـــه أثنيــن مــن الأليلات الشائعة وهما : (D1– ALA) وَ (D2– ALA) [٢] فيؤديا إلى متشـــابهات بالنظام الإنزيمى ومكونا بذلك ثلاثة من شبيهات الإنزيم (Phenotypes) وهما : (D^{11}– ALA) و (D^{1-2} – ALA) و (D^{2-2} – ALA) .

تأثيره على الجهاز البولى :

منذ القدم وتأثير الرصاص على الجهاز البولى معروف نتيجة التعرض لـــه في الصناعات المختلفة و لكن مع التقدم العلمى والحضارى أدى الى تراجـــع مثل هذه الأمراض فالتسمم بالرصاص قد يكون حاد ويزول التـــأيثر بـــزوال المعدن أو قد يكون مزمن لا رجعة منه .

فتسمم الجهاز البولى بالرصاص يكون أساسا فى التغـــيرات الوظيفيـــة أو التكوين المورفولوجى بالخلايا الأنبيبة القريبة وتنحصر الأعراض الســـريرية فى خفض وظائف الانتقال المعتمدة على الطاقة بما فى ذلك ظـــهور الأحماض الأمينية و الجلوكوز فى البول وإنتقال الأيونات .

ويعتقد أن التغيرات الوظفية ذات علاقة بتأثير الرصاص علـــى التنفـــس والفسفرة بالميتوكوندريا والتى يمكن رؤيتها ميكروسكوبيا كتكوين معقد مـــن البروتين والرصاص يظهر فى خلايا الإنابيب البولية على هيئة أجسام معتمـــه متشابهة ومحبة لصبغة الأيوسين وتحتوى هذه الأجسام فى منتصفها أجســـام أكثر كثافة ويحتوى معقد البروتين على كمية كبيرة من أحماض الأســـبارتيك والجلوتاميك و قلة السيستين .

تأثيره على الجهاز التناسلى :

يعتبر الرصاص معدن سام للجاميطـــات بـــالذكور وإنـــاث الحيوانـــات بالاضافة إلى حدوث تشوهات كروموســـومية لعمـــال صناعـــة البطاريـــات والمحتوية دمائهم على مستويات منه أعلى من ٦٠ ميكروجرام/١٠٠ ملـــل . كذلك إنخفض عدد الحيوانات المنوية وقل نشاطها وتغـــير شـــكلها بالرجـــال عندما إنخفض مستوى الرصاص بـــهم إلـــى ٤٠ ميكروجـــرام/١٠٠ ملـــل بالإضافة إلى إنخفاض بوظائف الغدد الصماء فى الخصى .

٨-٢-الزئبق (Mercury) :

ينساب سنويا من القشرة الأرضية ما يقرب من ٢٧٠٠ - ٦٠٠٠ طن زئبق بالأضافة إلى مايقدر بحوالى ١٠,٠٠٠ طن أخرى تتولد من المناجم والعمليات الصناعية التى تستخدمه كصناعة لب الورق والصودا الكاوية ولا تتوقف إضافة الزئبق إلى البيئة عند هذا الحد و إنما تتعداه نتيجة وقود الحفريات(Fossil fuels) وإنتاج الأسمنت والتعدين ورماد الإحتراق(Incineration).

ومن الأهمية بمكان هو المعرفة والتمييز بين حالات التعرض الزئبقى فيوجد بصورة غير عضوية (بخاري ومعدني) أو بصورة عضوية ويتحول كل من الزئبق العضوى والغير عضوى بفعل البيئة فيتأكد الزئبق المعدنى إلى زئبق غير عضوى ثنائى الرابطة خاصة فى وجود المواد العضوية كما بالبيئة المائية ويعتبر هذا التحول هاما حيث دورة الزئبق فى محيط الكرة الأرضية ووجود الزئبق فى حالتة البخارية كمنبع ينساب إلى المحيط الخارجى للأرض وهناك منبع آخر وهو ألكلة الزئبق ثنائى الرابطة وتحوله إلى داي ميثيل الزئبق بفعل نشاط البكتريا اللاهوائى.

وتشمل دورة الزئبق فى الكرة الأرضية فى بث بخار الزئبق الذى يتحول إلى حالة ذائبة وعلية يتواجد فى التربة والماء عن طريق الترسيب وعادة يمكث بخار الزئبق فى الجو بين٠,٤-٣ سنوات بينما الزئبق القابل للزوبان تكون مدة ثباته في حدود بضعة أسابيع .

ويعتبر مثايل الزئبق الذى يتراكم حيويا المصدر الرئيسي لتعرض الإنسان من خلال المواد الغذائية أو من خلال التنجيم عن الذهب أو إستخراجه كذلك يوجد الزئبق فى التركيبات الصناعية التى تستخدم فى علاج الأسنان هذا بالإضافة إلى كل من الماء والهواء اللاتى تسهم يوميا فى إضافة كمية كبيرة يتعرض لها الإنسان ففى معظم المواد الغذائية يتواجد الزئبق بحالة غير عضوية وكميته تحت المستوى الذى يمكن إكتشافه (٢٠ ميكروجرام / كج من الوزن الطرى) فالأسماك كسمك القرش والسيوف والتونة وأسماك المياه العذبة ومنتجاتها وخاصة بالبحيرات والمجارى المائية الملوثة تحتوى على مستويات أعلى ١٢٠٠ميكروجرام/كج فأستهلاك ٢٠٠ جرام من السمك تحتوى على ٥٠٠ ميكروجرام من الزئبق/كج والتى تعطى

١٠٠ميكروجرام زئبق في صورة مثايل الزئبق وهذه الكمية تعتبر نصف ما يمكن تحمله أسبوعيا (منظمة الصحة العالمية سنة ١٩٩٠) حيث أنه يمتص كلية ويتوزع في أنسجة الجسم المختلفة في غضون أربعة أيام .

وقد ثبت بالأبحاث سمية مثايل الزئبق فى أجنة الفئران الصغيرة بمجرد التعرض لمرة واحدة بمقدار ٢,٥ – ٧,٥ ميكروجرام/كج كذلك فعند معاملة رحم إناث هذه الفئران بجرعة تساوى١,٠ مل بمركب(Phenylmercuric acetate) في اليوم السابع من الحمل أو إعطائها هذه الجرعة بالفم فى اليوم الثامن من الحمل أدى ذلك إلى حدوث ٩-١٥% أجنة مشوهة على التوالى وإنحصر التشوه فى الجهاز العصبى والعينين بالإضافة إلى تشوة الذيل . كما يحدث ميثيل الزئبق التشوه في الفئران الكبيرة وتغيرات سلوكية فى نسل القردة عند تعرض الأمهات لجرعات تتراوح بين ٥٠ – ٧٠ ميكروجرام / كجم / يوم قبل وأثناء الحمل بالاضافة إلى تأثر عملية تكوين الحيوانات المنوية فى ذكور الفئران الصغيرة عند تعرضها لمجرد ١,٠ ميكروجرام/كجم من مركب ميثايل الزئبق .

أما بالنسبة للإنسان البالغ فلم يثبت تأثير ضار علية عند تعرضه اليومى وعلى المدى الطويل لجرعة تتراوح بين ٣,٠-٧,٠ ميكروجرام/ كج بينما لا تتأثر الإناث فيحتمل حدوث الضرر للحوامل فلمكن الكشف عن الزئبق وتواجده فى مشيمة الإنسان وينتقل ميثايل الزئبق إلى المخ عن طريق حاملات البروتين فيسرع السيستيئين وصول ميثايل الزئبق إلى المخ ويشابة المركب الناتج من أتحاد ميثيل الزئبق مع السيستئين لمركب الميثيونين وهو مادة تفاعل لنظام نقل الأحماض الأمينية المتعادلة وتعرض الإنسان لبخار الزئبق يكون عن طريق تركيبات الأسنان حيث تعمل هذه التركيبات على تسيب وإنفراد بخار الزئبق بالفم وعند إزاحة هذه الحشوات يزداد تسيب الزئبق بحدة . كذلك فإن معدل تسيب الزئبق يزداد بزيادة الضغط على أسطح الأسنان عند المضغ أو عند تنظيفها بالفرشاه وطالما إنفرد الزئبق فإنه يترسب فى أنسجة الجسم ثم يفرز خارجة عن طريق الكلى .

وتعرض الإنسان أثناء عملة لبخار الزئبق يؤدى إلى سمية كل من الجهاز البولى والرئة وحدوث إضطرابات فى الطمث عند الإناث اللاتى المتعرضة لمدد طويلة تزيد عن ٣ سنوات وتكون مصحوبة بإنخفاض في الخصوبة

كذلك فعند تعرض الإنسان لغذاء ملوث أدى إلى ولادة أطفال بها أشكال عديدة ومختلفة من التشوة فعند تغذية أمهات باليابان على سمك ملوث أدى ذلك إلى ولادة أطفال ذوى نقص عقلي مع وجود شلل فهو ذو سمية مؤكدة إذا أختلط بسلسلة الغذاء بواسطة الأسماك فتمر أما إلى الإنسان أو قد تنتشر فى الغلاف الجوى ثم تعود ثانية القشرة الأرضية أو إلى المسطحات المائية فى صورة ميثيل الزئبق عن طريق مياة الأمطار .

كينيتيكية سمية الزئبق (Toxicokinetics) :

ترجع سمية الأشكال المتعددة للزئبق إلى حالتة الكاتيونية بينما ذوبانه وتحولة الحيوي وتوزيعه بالأنسجة يتحكم فيها حالة الرابطة والتكوين الأنيوني فيتبخر الزئبق المعدنى إلى بخار الزئبق عند درجات حرارة جوية كافية وعلية فعظم تعرض الإنسان يكون بالإستنشاق حيث يخترق بخار الزئبق أغشية الجهاز التنفسى ويذوب بالدهون ويميل للتأثير على كرات الدم الحمراء والجهاز العصبى المركزى . ويمتص الزئبق المعدنى ببطيء شديد خلال القناة الهضمية بمعدل مواز لمعدل تبخره وعادة لا يكون له أى مضاعفات سمية .

وتحتوى الكلى على نسبة من أملاح الزئبق الغير عضوية أحادية أو ثنائية الرابطة عند التعرض لهذه الأملاح أو الزئبق بينما الزئبق العضوى يميل إلى الوصول للمخ بنسبة أعلى وخاصة فى مؤخر الجزء الخارجى (Posterior cortex) .

أما تخلص الجسم من الزئبق فيكون عن طريق البول أو البراز متوقفا على تجهيزته وحجم الجرعة والوقت الذى يمضي بعد التعرض ، فعند التعرض لبخار الزئبق يتخلص الجهاز التنفس من جزء بسيط عن طريق الزفير فى حين يكون التخلص الأساسي والسائد عن طريق البراز عندما يتعرض الإنسان للزئبق الغير عضوى . ويزاد إفراز الزئبق من الجسم عن طريق البول بمرور الوقت فيفرز ٩٠% من مثايل الزئبق عن طريق البراز سواء أكان التعرض حاد أو مزمن ولا يتغير بمرور الوقت .

وتخترق جميع أشكال الزئبق المشيمة وتصل إلى جنين حيوانات التجارب ونظراً لميل الزئبق المعدنى للذوبان فى الدهون فإن ما تأخذه أجنة

الفئران الكبيرة من الزئبق المعدنى يصل إلى ١٠-٤٠ مرة أعلى مما ينفذ إليها من أملاح الزئبق الغير عضوية بالإضافة إلى أن تركيز مركبات ألكيل الزئبق فى الأجنة تكون ضعف ما يوجد فى أنسجة أمهاتهن بينما يصل مستوى مثيل الزئبق إلى ٣٠ % فى خلايا الدم الحمراء مقارنة بمثيلتها بالأمهات وبالرغم من أن لبن الامهات يحتوى على نسبة بسيطة من تركيز الزئبق تصل إلى ٥% فقط إلا أن تعرض الفئران حديثة الولادة يزداد بالرضاعة .

التحول البيولوجى والإخراج (Metabolic Transformation & Excretion) :

يتأكسد الزئبق المعدنى بعد امتصاصه فى أنسجة الجسم إلى زئبق ثنائى الرابطة كذلك فإن بخار الزئبق الذى يستنشقه الكائن الحى ويمتص فى خلايا الدم الحمراء يتحول لزئبق ثنائى الرابطه بينما يتحول ميثايل الزئبق لمركبات الزئبق الثنائية الرابطة وذلك بكسر الرابطة بين الكربون والزئبق ،

ولا يوجد أى دليل على تكوين زئبق عضوى بأنسجة الثدييات فمركبات الأريل تتحول إلى زئبق غير عضوى بصورة أسرع مما يحدث بمركبات الألكيل ذات السلسة القصيرة . وقد وجد أن فترة نصف الوقت البيولوجى لميثايل الزئبق حوالى ٧٠ يوما وبالنسبة لأملاح الزئبق الغير عضوية ٤٠ يوما في حين تكون بالنسبة للزئبق المعدنى أو بخاره ٣٥ – ٩٠ يوما .

التمثيل الخلوى للزئبق (Cellular Metabolism) :

قد يرتبط الزئبق داخل الخلايا بعديد من النظم الإنزيمية بالميكروسومات والميتوكوندريا مسببا ضررا غير محدد أو موت الخلايا لميله الشديد إلى الإرتباط بمجاميع سلفهيدريل فيكون ميثيل الزئبق مركبات معقدة وذائبة مع السيستئين والجلوتاثيون فى خلايا الكبد ومنها إلى الحوصلة المرارية ثم يعاد امتصاصها بواسطة الجهاز الهضمى .

ومركبات الزئبق العضوية السائلة تمتص فى الأجزاء والأنابيب القريبة وترتبط مع مستقبلات خاصة فتثبط إنتقال الصوديوم وعند كسر الرابطة بين الكربون والزئبق فى الزئبق العضوى ينساب الزئبق الأيونى الغير عضوى .

و يحث الزئبق (Mercuric mercury) على تكوين وتخليق الثيونيـــن المعدنـــي (Metallothionein) بخلايا الكلى ويختلف (Cadmium- metallothionein) بأن ليس له فترة نصف عمر بيولوجى طويلة ويتركز فى ليسوسومات الخلايا الكلوية .

سمية بخار الزئبق :

قد يحدث إستنشاق بخار الزئبق تـــآكل فـــى الشـــعب الرئويـــة والرئـــه مصحوبة بإرتجافات فى الجهاز العصبى المركزى إذا لم تحدث الوفـــاة أمـــا التعرض المزمن فيؤدى لظهور أعراض أساسية بالجهاز العصبى المركزى.

والأعراض الأولية عند التعرض لبخار الزئبق تكـــون غـــير متخصصـــة وتسمى بالأعراض الخضريـــة الواهنـــة (Asthenic–vegetative syndromes) أو الزئبقية الدقيقة (Micro mercurialism) مع وجود أعراض الوهـــن العصبـــي بالإضافة إلى ثلاثة أو أكثر من الصفات الإكلينيكية مثل الرجفة وتضخم الغـدة الدرقية وزيادة أخذ اليود المشع بالغدة الدرقية ونبـــض متذبـــذب منخفـــض (Tachycardia) و (Dermographism) وإلتهاب فى اللثة وزياة الـــروال(Gingivitis) وتغيرات بالدم وزيادة فى إفراز الزئبق فى البول ومع زيادة التعرض تصبـــح الأعراض أكثر وضوحا بدءا بإرتجاف عضلات الأصـــابع وجفـــون العيـــن والشفاه وإنتهاءاً بحركات مرتعشة ثائرة فى الأطراف مصحوبة بتغيرات فـــى الشخصية والسلوك مع فقد الذاكرة وإحباط شديد وقد يصل للهلوسة .

٨-٣-عنصر السيلينيوم (Selenium) :

معدن ضرورى فيوجد فى بعض البروتينات الخاصة والتى تحتوى علـــي سيلينو سيستئين (Seleno cysteine) بالثدييات وتشمل إنزيمـــات جلوتـــاثيون بيروكسيديز (Antioxidant glutathion peroxidase) وســـيلينوبروتين بيرواكســـيديز (Selenoprotein Peroxidase) و يودوثيرونيندييودونـــيز (Iodothryonine deiodinase) بالاضافة لمجموعة من البروتينات السيليونية والتى لم يتم تعريفها بعد وهـــي بروتينات ترتبط بشدة به لدرجة أنه يظل مرتبطا حتى اثناء عمليـــات تنقيـــة البروتين ويكون بحالة تسمى سيلينيد (Selenid) والذى يتكون نتيجـــة إخـــتزال السيلينيت(SeO^{+4}- : Selenite) والسيلينات (Selenate) .

ويقدر وجود السيلينيوم بالحيوانات والإنسان بقياس تركيزاته ونشاط إنزيم الجلوتاثيون بيروأكسيديز في الدم والبلازما .

وأثناء الحمل أما أن ينخفض سيلينيوم البلازما ونشاط الإنزيم أو يمكثا دون تغير بالإضافة إلي أن معاملة الفئران الصغيرة بالسيلينيت أو السيلينات يؤدى لإنتقال السيلينيوم إلى أنسجة الجنين كذلك فإن السيلينيوم المتكون من (Seleno methionine selenate) تنفذ خلال مشيمة الجرزان .

وبالرغم من أهميتة إلا أنه يعتبر معدن سام ذو أثار غير طبية وخاصة أثناء التطور فعند تعرض الحيوانات لـه بمعدل ١٠٠ مرة أعلى من المستويات المسموح بها بمنظمة الصحة العالمية فالجرعة الحادة من السيلينيت تؤدى لإجهاض إناث الفئران الصغيرة الحامل وقد يكون ساما بالنسبة للجهاز التناسلي نتيجة تأثيره على المشيمة وأن جرعة واحدة تعادل ٥٨,٨ ميكرومول / كجم تعطى تحت الجلد للفئران الصغيرة الحامل في اليوم الأنثى عشر تؤدى إلى الإجهاض وموت الأمهات في غضون ٤٨ ساعة بينما إعطاء جرعة تعادل ٢٧ ميكرومول / كجم في اليوم السادس عشر أدت إلى الإجهاض أما الجرعة ٤٠,٠ميكرومول فأنها تؤدى إلى إجهاض وموت الأمهات وأن معاملة الفئران الحامل في اليوم الأنثى عشر بالجلوتاثيون بمعدل ٢ أو ٥ ملليمول /كجم في وقت مبكر بحوالي ٢٠ دقيقة قبل المعاملة أدت الى أرتفاع سميته مكونا شقوق حرة (Free radicals) .

٨-٤-عنصر الزرنيخ (Arsenic) :

توجد عدة أشكال للزرنيخ فهو من أصعب المعادن للتعرف عليه نتيجة لكونه معقد كيمائيا فيوجد منه مركبات عديدة ثلاثية التكافؤ كثالث أكسيد الزرنيخ و زرنيخيت الصوديوم و ثالث كلوريد الزرنيخ أو خماسي التكافؤ مثل خامس أكسيد الزرنيخ و زرنيخات الرصاص وزرينخات الكالسيوم .

كذلك المركبات الزرنيخية العضوية فقد تكون ثلاثية أو خماسية التكافؤ أو قد تتواجد كنتيجة لعملية الميثلة الحيوية (Biomethylation)) بواسطة كائنات التربة والمياه العذبة ومياه البحار . وينتشر توزيعه في أرجاء عديدة من الطبيعة ففي البيئة يكون الزرنيخ خماسيا إلا تحت بعض الظروف المختزلة مثل ماء الآبار العميقة حيث قد يتواجد الزرنيخ ثلاثيا .

ويبث وينفرد الزرنيخ الغير عضوي للبيئة من عدة منابع(Anthropogenic) تتضمن الصهر الأولى لمعادن النحاس والزنك والرصاص بالإضافة إلى صناعة الزجاج حيث يضاف الزرنيخ للمواد الخام فقد وجد أن تركيزه في هواء المناطق القريبة من أماكن صناعة النحاس قد وصلت خلال ٢٤ساعة إلى ١ميكروجرام/ متر^{3} بينما فى الأماكن البعيدة لم يتعدي ٠,١ ميكروجرام/ متر^{3} أما بمياه الشرب فيتراوح بين ٥- ٥٠ ميكروجرام / لتر وقد يزداد تركيزه بمياه الشرب من العيون المعدنية الطبيعية فوصل باليابان ١,٧ ملليجرام /لتر بينما فى غرناطة والأرجنتين يصل التركيز إلى ٣,٤ ملليجرام وبالآبار الإرتوازية إلى ١,٨ ملليجرام / لتر . كذلك يحتوى الغذاء مثل اللحوم والخضراوات على مستوى معين من الزرنيخ ففي الولايات المتحدة يحتوى الغذاء اليومي عادة على ٠,٠٤ ملليجرام /يوم فى حين قد يصل الى ٠,٢ ملليجرام/ يوم عند إحتواء الغذاء على أغذية بحرية (الأصداف).

وعموما فإن مجموع ما يحصل عليه الإنسان يوميا عند التعرض الصناعي عادة لا يصل إلى ٠,٣ملليجرام وكما سبق يتعرض الإنسان للزرنيخ عن طريق الماء أو الغذاء [الأصداف حيث تحتوى على كمية كبيرة منة فى صورة مركبات عضوية كأحماض الميثيل والداي ميثيل زرنيخ بالإضافة إلى بيتامين و كولين و فوسفوليبيدات الزرنيخ , Arsenobetaine) Arsenocholine & Arsonium phospholipids) وقد يحدث التعرض للزرنيخ خلال التدخين بالرغم من أنه فى الآونة الأخيرة إنخفض محتوى الزرنيخ بنبات الدخان كذلك يحدث التعرض للعمال المشتغلين بصناعة المعادن وبإنتاج المبيدات المحتوية على الزرنيخ علاوة على إحتواء بعض العقاقير عليه .

ويمتص الزرنيخ عادة خلال الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي بينما تفرز معظم الجرعة فى البول فى حدود يومين ونظر لسرعة تخلص الجسم منه فإن مستواه فى الدم يشير إلى التعرض الحديث فلا يصل تواجده فى الدم لحالة ثابتة إطلاقا .

وقد لوحظت تأثيراته الضارة بكثير من النظم العضوية بما فيها الجلد مسببا السرطان عند التعرض له بطريق الفم والجهاز التنفس مسببا سرطان الرئة كذلك تأثيراته فى كل من الجهاز الهضمي والعصبي والقلب ومحتوى الدم بالإضافة لحدوث كسور فى الكروموسومات ولكنه لا يؤدى لحدوث طفرات (Point mutations) كما يؤثر على الجينات التى تنظم نمو الخلية

وبطريقة غير مباشرة يؤدى لحدوث السرطان ووجود الزرنيخ في الماء بمعدل ٢٠٠ ميكروجرام / لتر/ سنة فى البنغال أحدث (Hyper & Hypo pigmentation) وزيادة القرنية (Hyperkeratosis) بالكفين وبطن القدمين .

وينفذ معدن الزرنيخ خلال المشيمة ويحدث تشوهات فى كل من الجرزان والفئران الصغيرة حيث كان مثيل الزرنيخ أقل فى تأثيره التشوهي عن الزرنيخ الغيرعضوي فى حين كان الزرنيخ الثلاثي أكثر قوة في أحداث التشوهات عن الزرنيخ الخماسي نتيجة لاختلاف السمية بينهما وليس لإختلاف حركية المشيمة (Pharmacodynamic) فينفذ معدن الزرنيخ خلال المشيمة بالأمهات الحامل وإحتواء كبد ومخ الجنين على حوالي ٠,٧٤ ، ٠,١٥ ، ٠,٠٢٢ ملليجرام على التوالي من ثالث أكسيد الزرنيخ /١٠٠جرام أنسجة الرطبة . كذلك حدث كثير من التشوهات فى الأطفال حديثى الولادة مع زيادة في الشذوذ الكروموسومي (Chromosome aberrations) لعاملات تعرضن لتركيز عال بمصنع للنحاس بالسويد بينما حدث إجهاض لعدد كبير من النساء المتواجدن على بعد ٥٠ كم من هذا المصنع وزيادة حدوث التشوهات وتكرار الإجهاض نتيجة التعرض يرجع لضرر وراثي مصحوب بأضرار فى وظيفة المشيمة.

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يكون الزرنيخ بالهواء أساسا فى صورة أكسيد زرنيخ ويتوقف ترسيبه وامتصاصه بواسطة الرئة على حجم الجزئيات وشكلها الكيميائي فإعطاء الفئران الصغيرة زرنيخ مشع سواء أكان ثلاثي أو خماسي التكافؤ عن طريق الفم خرج منه ٦-٩% عن طريق البراز مما يدل على حدوث امتصاص كامل تقريبا عن طريق القناة الهضمية .ويحدث امتصاص كامل تقريبا للزرينخ الثلاثي أو الخماسي التكافئ مع إفرازه أساسا عن طريق البول بينما نصف العمر البيولوجي للزرنيخ الغير عضوي المهضوم حوالي ١٠ساعات ويفرز ٥٠- ٨٠% منه بطريق البول خلال ثلاثة أيام فى حين ميثيل الزرنيخ يستغرق ٣٠ساعة لإفرازه أو لإخراجه .

ويعتبر الزرنيخ محب للجلد حيث يمكن إزالته منه فى هيئة قشور أو في صورة عرق غزير كذلك يتركز فى الشعر وبالأظافر يكون بصورة أشرطة بيضاء مستعرضة (Mee,s lines) تظهر بعد أسابيع من التعرض .

التحول الحيوي داخل الجسم (Biotransformation In- Vivo) :

يتحول الزرنيخ الغير عضوى داخل الجسم الكائنات بواسطة عملية ميثلة إلى مونو أو داي ميثيل الزرنيخ والناتج الأخير أساس التحول الحيوى كعملية هدم للسمية(Detoxication) للصور الغير عضوية والأكثر سمية فهذا الناتج يتكون بسرعة ويزال عن طريق الإخراج بسرعة أيضا . وأحيانا يكون التعرض يفوق معدل تحوله حيويا فتحدث السمية لذا يجب أن نضع فى الإعتبار العلاقة بين الجرعة السامة والاستجابة لمثل هذه الصور الغيرعضوية فى ضوء المعرفة بالتحول البيولوجى .

تفاعلات الأكسدة والإختزال لصور الزرنيخ الغير عضوى :

تختزل صور الزرنيخ الخماس التكافؤ وتتحول حيويا لثالث أكسيد الزرنيخ وحيث أن عملية ميثلة الزرنيخ الخماسي عملية إختزال فيعتقد أن لإختزال الزرنيخ داخل الجسم علاقة بحدوث عملية الميثلة الحيوية أما عند أخذه بالخلايا الكبدية للفئران الكبيرة وجد أن عملية الميثلة نتجت عن استخدام الزرنيخ ثلاثى التكافؤ بينما لم يحدث أى اختزال مع الزرنيخ الخماسى وعليه أقترح أن الزرنيخ الخماسى يجب وأن يتحول أولا إلى ثلاثي قبل أن يحدث له ميثلة . أما الزرنيخ الثلاثى الغيرعضوى فيتأكسد فى وجود الماء المتحرك وتلعب درجة حموضة المحاليل دورا فعالا فى ثبات الزرنيخ بغض النظر عن كونه ثلاثيا أو خماسيا ويتأكسد الزرنيخ الثلاثى أسرع فى المحاليل القاعدية عنه فى الحامضية في حين الزرنيخ الخماسى يعتبر ثابتا فى كلاهما فى حين يحدث له إختزال فى درجات الحموضة المنخفضة .

تأثيراته الخلوي (Cellular effects) :

مركبات الزرنيخ ثلاثية التكافؤ هى الشكل الأساسى السام بينما ذات التكافؤ الخماسى يكون لها تأثير بسيط على نشاط الإنزيمات . وتتغير النظم الإنزيمية وكثير من البروتينات المحتوية على الكبريت (Sulfhydryl) عند تعرضها للزرنيخ ويرجع ذلك إلى طبيعتها عند اضافة كم زائد من مركب محتويا على كبريت كأستخدام الجلوتاثيون هذا ويمكن إعادة الإنزيمات

المحتوية على مجموعتين من الكبريت إلى نشاطها الطبيعي بإضافة المركبات المحتوية على ذرتين كبريت مثل مركب (3.4-dimercaptopropanol : BAL) وليس المركبات المحتوية على ذرة واحدة .

والزرنيخ ذو تأثير فعال على ميتوكوندريا الإنزيمات ويمنع تنفس الأنسجة وهو ما يشير لحدوث سمية خلوية بواسطة الزرنيخ . أما الميتوكوندريا فتعمل على تجميع الزرنيخ فى حين تعمل المواد المرتبطة مع المرافق الإنزيمي نيكوتين أدينين داي نيوكليوتيد والتى تكون حساسة جدا للزرنيخ على التدخل فى عملية التنفس ويعتقد أن هذه المواد الحساسة تتكون نتيجة تفاعل أيون الزرنيخ مع العامل المساعد(Co factor) لحمض (Dihydrolipoic acid) الضرورى تواجده لأكسدة مادة التفاعل .

ويعمل الزرنيخ على تثبيط نشاط إنزيم سكسينيك ديهيدروجينيز ويقوم بفك إزدواج الفسفرة التأكسيدية (Oxidative phosphorylation) ويؤدى لحث نشاط إنزيم (Mitochondrial ATP ase) فهناك اقتراح بأن الزرنيخ يعمل على تثبيط وظائف الطاقة للميتوكوندريا عن طريقين :

- طريق التنافس مع الفوسفات أثناء عملية Oxidative Phosphorylation
- تثبيط الطاقة المرتبطة بإختزال المرافق نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد .

كذلك تحث مركبات الزرنيخ على تكوين الثيونين المعدني(Metallothionein) فى الكائنات الحية وتتوقف مقدرته على تجهيزته فيكون الثلاثى أكثر تأثيرا يليه الرباعى ثم الرزنيخ أحادي الميثيل ثم الزرنيخ ثنائي الميثيل .

السمية (Toxicity) :

يؤدي إبتلاع جرعة مرتفعة من الزرنيخ ٧٠-١٨٠ ملليجرام إلى الوفاه وتتلخص الأعراض الحادة التى بنهايتها الموت فى درجة حرارة مرتفعة وضيق فى التنفس أو إختناق وكبر حجم الكبد مع التلوين الفائق للجسم (Melanosis)) مع تغيرات فى رسم القلب الكهربائي وإنعدام الحساسية فى الجهاز العصبى الطرفى خلال ١-٢ أسبوع من التعرض لجرعات عالية فتتآكل جدر المحاور والتي يمكن التخلص منها إذا ما أوقف التعرض للزرنيخ وبتعرض الكائن لجرعة مرتفعة مرة واحدة تنتج رعشة مع فقد الأعضاء الحركية لوظيفتها .

ويسبب التعرض المزمن لمركبات الزرنيخ غير العضوى تسمم العصبى سواء الجهاز العصبى المركزى أو الطرفى وتبـدأ بتغيرات فـى درجـة الحساسية مع التنميل (Paresthesia) وضعف فى العضلات يبـدأ مـن الجـزء القريب ويتقدم حتى الوصول للجزء البعيد الطرفى ويحدث التعرض المزمـن أضرار بالغة بالكبد بداية بمرض الصفراء (Jaundice) وقد يمتد ليصل لحالـة التليف (Cirrhosis) أو إستسقاء البطن (Ascites) نتيجة تسمم خلايا برانشـيمية الكبد وترتفع إنزيمات الكبد بالدم مع حدوث تحبب وتغير فى التركيب الدقيـق للميتوكوندريا مصحوبة بأضرار خلوية غير محددة و فقد للجيليكوجين .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

أدرج ضمن المركبات التى تحدث السرطان فالتعرض المزمـن يـؤدي لسلسلة من التغيرات بطبقة إيبيثليم الجلد مؤديا الى حـدوث تلويـن ومنتـهيا بحدوث فرط قرنية (Hyper keratosis) وتظهر هستولوجيا كنموات دمويـة ذات طبيعة صلبة (Verrucose) مع إعادة ترتيب الخلايا الحرشفية لطبقة الايبيثيليـم أو خلايا الورم ذو الطبيعة الحرشفية .

وقد يتواجد نوعين من خلايا سرطان الجلد يسببها الزرنيخ وهى:

- خلايا السرطان القاعدية ويكون دائما محلى
- الخلايا الحرشفية السرطانية التى تنشا من الأماكن القرنيـة (Keratoic) ويمتد سريانه من مكان لأخر .

ويختلف سرطان الجلد الناجم من التعرض للزرنيـخ عـن النـاتج مـن التعرض للاشعة فوق البنفسيجية فى كونه يحدث فى أماكن مـن الجسـم لا تتعرض لأشعة الشمس كالأنف وبطن القدم كتقرحات متعددة .

ولسرطان الرئة علاقة بالتعرض لهواء مشبع بـالزرنيخ وتـتراوح مـدة الحث على تكوينه من التعرض وحتى ظهوره ٣٥-٤٠ سنة (تأثير مزمن) .

وهناك أورام تحدث فى الأمعاء ذات علاقة بالتعرض للزرنيخ كـورم الكبد (Hemangiosarcoma) وورم الغدد اليمفاوية (Lymphomas) وسرطان الـدم (Leukemia) والأنف بلعومي والكلى والمثانه .

تأثيره على الجهاز التناسلى والتشوه :

تؤدي الجرعات العالية من مركبات الزرنيخ الغير عضوية لحيوانات التجارب الحامل لحدوث تشوهات مختلفة فى الأجنة والنتاج حديث الولادة متوقفا ذلك على الوقت الذى أعطيت فيه الجرعات والطريق الذى تسلكه بينما لم يتم ملاحظة مثل هذه الظواهر فى الإنسان المتعرض وظيفيا إلى جرعات زائدة من مركبات الزرنيخ .

أما غاز الأرسين (Arsine) والمتولد تفاعل الأيدروجين مع الزرنيخ وكمنتج ثانوى فى عمليات تنقية المعادن فذو تأثير فعال على مكونات الدم محدثا دوخه وقئ وصعوبة فى التنفس مع ألم بالرأس وقد يؤدى التعرض له للموت أو يكون مصحوبا بفشل كلوى صفراء وأنيميا بالأفراد التى تنجو من الموت.

٨-٥-الكادميوم (Cadmium):

ويستعمل الكادميوم أساسا فى جلفنة الأسطح والطلاء الكهربائى نظر لصفاته التى لا تخدش (Noncorroive) كذلك يدخل فى تكوين الدهانات والبلاستيك بالإضافة لإستعماله كمادة للقطب الموجب فى بطاريات النيكل – والكادميوم كما يعتبر الكادميوم ناتج ثانوى من المناجم وصهر الزنك والرصاص والتى تكون المصدر الأساسي للتلوث البيئي فيتواجد بمعدل ٠,٠٥ ميكروجرام / م٣ ويحتوى الهواء فى الأماكن الغير ملوثة على ما يقرب من ٠,٠١ميكروجرام / م٣ فى حين تحتوى اللحوم والسمك والفاكهة على ٥٠ ميكروجرام / كجم أما الحبوب فتحتوى على ١٠ – ١٥٠ ميكروجرام / كجم وأكثر أعضاء الحيوان إحتواء على معدن الكادميوم هى الكبد والكلى بينما تشكل الأصداف البحرية المصدر الأعظم منه فتصل ١٠٠–١٠٠٠ ميكروجرام / كجم حيث تمتص من المياة التى تتواجد بها ثم تمسكه مع الببتيدات وتقدر الكمية اليومية التى تدخل جسم الإنسان من الغذاء والماء والهواء فى أمريكا الشمالية وأوروبا بحوالى ١٠ – ٤٠ ميكروجرام ويصل مايمتص منه عن طريق الجهاز التنفس إلى ١٥-٣٠% بأماكن التعرض المهنى بينما الأفراد الذين لايتعاملون معه مهنيا يصل لهم عن طريق السجائر والدخان فتحتوى السيجارة على ١- ٢ ميكروجرام يستنشق منه أثناء التدخين ٠,١ -٠,٢ ميكروجرام . ويقوم النبات بإمتصاصه أكثر من أى معدن آخر وهناك عوامل عديدة تساعد على تواجده فى التربة من أهمها

ما يتساقط من الهواء (Fallout) والموجود فى مياة الرى بالإضافة لمخصبات الفوسفات والمحتوية عادة على ٢٠ ملليجرام / كجم هذا علاوة على الرواسب الطينية فيحتوى على ١٥٠٠ ملليجرام / كجم مادة الجافة .

فقد وجد أن الفئران الكبيرة والصغيرة التى عوملت بتركيز ١٠٠ جزء فى المليون فى ماء الشرب أثناء فترة الحمل قد أدى إلى تركيزه فى المشيمة مع قلة مستويات الزنك فى الأجنة . وقد يرجع سبب ذلك لحث المعدن على الإرتباط مع البروتينات المعدنية بأنسجة الأم والمشية على السواء وينتقل ببطىء من الأم إلي جنين الفئران الكبيرة مع ظهور تركيزات عالية فى المشيمة عما فى كل من أنسجة الأم والجنين نتيجة لاحتفاظ المثيونين المعدني بأنسجة الأم والمشيمة فيقل نقلة للجنين فيعتبر الكادميوم عنصر سام للمشيمة فى الحيوانات المتعرضة لجرعة حادة تحت الجلد ٢٠ نانومول فتحدث نزيف فى الكلى وغدة الأدرينالين بالفئران الكبيرة الحامل مع حدوث موت موضعي فى المشيمة مصحوبة بموت كل من الأم والجنين فسمية المشيمة مسؤولة عن موت أجنة الفئران الكبيرة عند معاملتها باليوم الثامن عشر من الحمل حيث تعمل المشيمة على تراكم الكادميوم كوعاء يقوم بمنع حركتة إلى الجنين ويكون ضار جدا له بالرغم من أن المشيمة تاتى فى المرتبة الثانية بعد الكبد فى وجود هذا المعدن بها فيحدث التسمم موت موضعي وبالتالى طرد الجنين.

أما بالنسبة للإنسان إن لم يكن من المدخنبن فيكون تعرضه عن طريق الغذاء لتلوث الحبوب والأصداف البحرية وكبد وكلى الحيوانات الملوثة بالكادميوم والأخيرة يكون بها أعلى تركيز فتركيزه بدم البالغين والذين لم يتعرضوا له عادة لاتزيد عن ١ ميكروجرام /DL .

وتدخين السجائر هو المنبع الأساسي لتعرض الأمهات بما يعادل ١٥-٣٠ % استنشاقه وامتصاصه ويؤدى لصغر حجم الاطفال حديثى الولادة مع وجود تكلس فى المشيمة .

ويوجد إتجاهين أساسين لسمية المشيمة :

- الأول هو السمية المباشرة للتعرض له
- الثانى هو عملية الدفاع الخلوى فى المشيمة لمنع حدوث السمية فبعض هذه العمليات فى الإستجابة أو الدفاع تتغير مثل نقص نقل الأحماض الأمينية أو الإنخفاض فى نشاط إنزيمات :

- إنزيم سكسينيك ديهيدروجينيز (Succinate dehydrogenase)
- جلوكوز-٦-ديهيدروجينيز (Glucose -6-dehydrogenase)
- جلوتاثيون بيروأكسيديز (Glutathione peroxidase)

كل هذا مع التغيرفي البناء الدقيق (Ultrastructure) للمشيمة ومن وسائل الدفاع الخلوية للمشيمة أن كل من جزئيات الجلوتاثيون والمثيونين المعدني لهما ميل للارتباط مع الكادميوم فيصبح الكادميوم المرتبط غير سام بالنسبة للمشيمة كما تستطيع المشيمة تخليق الجلوتاثيون بينما يتواجد إنزيم جلوتاثيون بيروأكسيديز(Glutathion peoxidase) فى الخلايا وخارجها مما يعمل على عدم تسممها به لإنتاج نلتج التمثيل الغذائى(6-ketoprostaglandin) لمادة Prostacyclin .

وعند تواجد مادة المثيونين المعدني خارج الخلايا كبروتين غنى بالسيستئين ذو ستة مواقع للارتباط بالمعادن و يعمل على حماية الخلايا من سمية المعادن أما عند تركيزه فى النواه فإنه يساعد على حماية حمض الديزوكسي نيوكليك من تأثير عملية الاكسدة .

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يعتبر إمتصاص الكادميوم عن طريق الجهاز الهضمى قليل نسبيا (٥-٨%) إذا ما قورن بالإمتصاص عن طريق الجهاز التنفسي ويكون الإمتصاص أعلى عندما يقل محتوي الغذاء من الكالسيوم والحديد مع قلة البروتين فيعمل نقص الكالسيوم الغذائى على حث تخليق الكالسيوم المرتبط مع البروتين وهذا بدوره يسرع من إمتصاص الكادميوم . فالنساء ذات مستوى الفريتين المنخفض يتصاعف عندها الإمتصاص الطبيعى لمعدن الكادميوم أما وجود الزنك فيعمل على خفض إمتصاصه نتيجة الحث على إنتاج المثيونين المعدني .

وينتقل خلال الجسم عن طريق الدم بإرتباطه بكرات الدم الحمراء وجزئيات البروتين عالية الوزن الجزيئي خاصة أليبومين البلازما وقد ينتقل جزء بسيط منه بواسطة الثيونين المعدني . ويصل مستواه فى دم الإنسان البالغ قليل التعرض له لأقل من ١ ميكروجرام / dl بينما بحديثى الولادة أقل من واحد ملليجرام بالجسم فالمشيمة تقوم بتخليق المثيونين المعدني كحاجز يمنع وصول الكادميوم من الأم للجنين أما إذا كان تعرض الأم مرتفع فتكون

النتيجة وصوله للجنين . ولا يتعدي ١ ميكروجرام لكل كيلو جرام مـــن لبـــن الأمهات فى الآنسان والأبقار ويستمر وجوده فى جسم الكائن الحى لعدة سنين ويتراكم أساسا فى الأنسجة الرخوه خاصة الكلى .

السمية الحادة (Acute toxicity) :

تحدث السمية الحادة نتيجة تعرض الجهاز الهضمى لتركيزات عالية منـــه فى المشروبات (١٦ ملليجرام /لتر) والأغذية الملوثة بينما إستنشـــاق أبخـــرة ملوثة به تؤدى لإلتهاب رئوى وتليف الرئة أما عند التعرض لتركيزات قليلـــة فتتلخص الأعراض المزمنه فى أمراض رئوية وتورم بالجسم مـــع قصـــور مزمن بالجهاز البولى وتظهر تأثيرات بالأوعية الدموية والهيكل العظمى .

تأثيره المزمن لأمراض الرئة (Chronic Pulmonary disease) :

تتوقف السمية على الوقت ومستوى التعرض وترجع عدم كفاءة الرئة فـــى القيام بوظيفتها الى الإلتهابات الشعبية وتقدم التليف خاصة بـــالجزء الســـفلى والتى تؤدى بدورها (Emphysema) مما يؤدى فى النهاية إلى صعوبة التنفـــس وقصور بكفاءة الرئة فتقرحات وموت موضعي وتنفرد الإنزيمات ولا يمكـــن إصلاح الضرر الذى يلحق بالغشاء القاعدى للحويصلات الهوائية كذلك فقـــد يؤدى لنقص فى نشاط(1-antitrypsin) وربما ذلك هو سبب التسمم الرئوى .

تأثيره على سمية النفرونات (Cadmium Nephrotoxicity) :

تحدث السمية بالأنابيب البولية القريبة فيزداد ظهور معـــدن الكـــادميوم و الـــبروتين(Proteinuria) والأحمـــــاض الأمينيـــــة (Amino aciduria) و الجلوكوز(Glucosuria) والبرولين فى البول مع إنخفاض فى إعادة امتصـــاص الفوسفات .

ويصل مستوى تركيز الكادميوم الحرج فى قشـــرة الكلـــي (Renal cortex) والذى ينتج قصور فى الجهاز البولى فـــى ١٠% مـــن الأفـــراد إلـــى ٢٠٠ ميكروجرام/جرام بينما يصل ٣٠٠ ملليجرام/جرام فى٥٠% من الأفراد ويتبع مستوى الكادميوم فى كل من الكبد والكلى نمط موحد فيصل متوسط مســـتواه بالكبد ٦٠ ميكروجرام/جم بينما يصل بالكلى الى ٣٠٠ ملليجرام / جم.

دور الميتالوثيونين فى سمية الكادميوم

قد يحدث تراكم للكادميوم فى الكلى دون حدوث أعراض سمية ظاهرة ويرجع السبب لتكوين مركب من الكادميوم والثيونين أو الميتالوثيونين ذو الوزن الجزيئي المنخفض ويتميز الميتالوثيونين بتكوينه من ٣٠ % من الحمض الأمينى سيستئين (Cysteine) وغياب الأحماض الأمينية الأروماتية ومحتواه الكلى من الأحماض الأمينية يصل ٦١ % . وعندما يتحد معدن الكادميوم مع الميتالوثيونين يصبح غير سام حتى مستوى معين وبارتفاع مستواه عن الحد الحرج يصبح ساما والعوامل المحددة لمستواه منفرد أو مرتبطا مع الميتالوثيونين ليست واضحة تماما فأثبتت التجارب أن تكرار الحقن بجرعات منخفضة من الكادميوم والميتالوثيونين لمدة عدة أسابيع أدت لسمية مزمنة بالجهاز البولى لايمكن الرجوع عنها كذلك وجد أن زرع كبد من فئران تعرضت للتسمم به إلي فئران لم تتعرض له أدى لحدوث موت موضعي بجهازها البولي وهو ما يؤدى للاعتقاد بالانفراد البطيء لمركب الكادميوم والميتالوثيوتين من الكبد المنزرعة والأنسجة الرخوه الأخرى وعليه يصبح ساما فى الجزء الطرفى للجهاز البولى بينما كلوريد الكادميوم وبتركيزات أعلى لايحدث أى تسمم فى نفس هذا الجزء .

إنعكاسية تأثيراته البولية (The Reversibility of Renal effects) :

يحدث للأفراد المعرضه مهنيا لمعدن الكادميوم قصور فى وظائف الأنابيب البولية ولا يرجع لحالته الطبيعية ويصاحبه بمرور الوقت إرتفاع فى كرياتينين السيرم مما يشير لحدوث مرض الكببات المتقدم (Glomerulopathy) حتى ولو أمكن عدم التعرض لهذا المعدن لمدة عشرة سنوات .

تأثيره علي النظام الهيكلي (The skeletal System) :

تؤثر سمية الكادميوم على التمثيل الغذائى للكالسيوم فالأفراد المصابة بالقصور البولى تفرز كم مرتفع من الكالسيوم نتيجة زيادة فقد البول ولكن بحالات التعرض المزمن يقل إفراز الكالسيوم عن المستوي الطبيعي فالتغيرات التى تحدث في الهيكل العظمى قد تكون ذات علاقة بفقد الكالسيوم

وتشمل ألم فى العظام وتورمها (Osteomalacia) وقــد يصـــاحب ذلـك تثقـب (Osteoporosis) كأعراض ثانوية للتعرض إنما الأساس هو ما يحدث بالكلى .

كذلك فوجود (B_2-Microglobulin) ونسبة إعادة الامتصاص فى الأنـــابيب البولية تشير لحدوث تأثيرات فى العظام كنتيجة أساسية للاضطرابـــات فـــى التمثيل الغذائى لفيتامين د وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) .

هذا بالإضافة إلى الإقتراح بأن وجود الكادميوم في خلايا الجزء الطرفـــى للانابيب يؤدى لنقص فى وظيفة هذه الخلايا يتبعها إنخفاض تحويـــل (25 (OH) فيتامين د الى فيتامين د (1.25(OH)) وهذه بالتالى تؤدى لإنخفـــاض فـــى امتصاص الكالسيوم مع نقص فى التكوين المعدنى للعظام والأخـــيرة تســـبب الورم (Osteomalacia).

تأثيره على الضغط والأوعية القلبية (Hypertension & Cardiovascular effects)

يعتبر معدن الكادميوم سببا هامـــا لإرتفـــاع ضغـــط الـــدم فـــى الأفـــراد المعرضون له خاصة أثناء الإنقباض (Systole) وليس أثناء الإنبساط (Diastole) أما فى الفئران فوجد أن تأثيره يتلخص فى :

- خفض الفوسفات ذو الطاقة المرتفعة والمخزنة بعضلات جدار القلب .
- خفض فى الإنكماش والإنبساط :مطاطية عضلة القلب (Myocardial) .
- إختفاء الإثارة في نظام التوصيل بالقلب .

وقد وجد أن الفئران التى أضيـــف إلـــى غذائـــها النحـــاس والســـيلينيوم والكادميوم أصيبت بإنخفاض ملحوظ فى إنزيمات :

- جلوتاثيون بيروكسيديز بسيتوسول القلب .
- ديسميوتيز (dismutase) .
- سوبرأكسيديز (Saperoxidase)
- كتاليز (Catalase)

مما يشير إلى أن ميتوكوندريا القلب هى المكان الذى يحدث به التقرحـــات والضرر البيوكيمائي التى يسببها فى عضلات جدار القلب .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

وضعت الهيئة العالمية لأبحاث السـرطان (International Agency for Research on Cancer) الكادميوم كمادة مسرطنة فى كل من الرئه والبروستاتا بالأفراد المعرضة مهنيا له خاصة المشتغلون بصناعة البطاريات الداخل في تكوينها النيكل والكادميوم . أما فى حيوانات التجارب فقد ثبت قوة الكادميوم كمادة مسرطنة عند حقن الفئران تحت الجلد بمركبات الكادميوم مثل كلوريد أو أكسيد أو فوسفات أو فوسفيد الكادميوم حيث تكونت أورام موضعية (Local sarcoma) .

٨-٦-المنجنيز (Manganese) :

بالرغم من أهمية المنجنيز فى تكلس الهيكل العظمى وضرورية تواجده فى جميع الكائنات الحية فيدخل كعامل مساعد في عديد من التفاعلات الإنزيمية وخاصة فى عملية الفسفرة والكوليسترول وتخليق الأحماض الدهنية إلا أنه يسبب نقص فى توافق حركة العضلات الإرادية في الأجنة لحدوث تشوه بالأذن الداخلية بكثير من الحيوانات كالفئران الصغيرة والكبيرة وخنازير غنيا والكتاكيت.

وبالرغم من تواجده فى الهواء وفى معظم الموارد المائية إلا أن المهم هو أخذه مع الأغذية المختلفة كالخضروات والجزء الخضرى من الحبوب والفاكهة والمكسرات والشاى وبعض البهارات تكون غنية جدا به فيتروواح متوسط ما يأخذه الإنسان يوميا ٢-٩ ملليجرام وتمتص القناة الهضمية ٥% وينتقل المنجنيز فى البلازما مرتبطا مع (B_1-globulin) ويعتقد أنه ترانسفريتين ثم يتوزع بأنحاء الجسم ويتركز فى الميتوكوندريا خاصة بالبنكرياس والكبد والكلى والأمعاء أعلى الأنسجة إحتواء عليه .

ويعتبر نصف عمره فى الجسم هو ٣٧ يوما . ويخترق المنجنيز بسهولة الحاجز الدموى المخى ونصف الوقت الذى يتواجد فية بالمخ يكون أطول من نظيره فى أنسجة الجسم كلها .

وطريق الأخراج الأساسي هو البراز نتيجة لإزالته فى الحويصلة المرارية ثم إعادة امتصاصه بالأمعاء مما يشير إلى أن الكبد ونظلم الجهاز الهضمى لها دوراً هاما فى إخراج ما يزيد عن حاجة الجسم وعلية تقل السمية الجهازية عند التعرض عن طريق الفم أو الجلد .

ويستخدم المنجيز فى عمل سبائك الحديد الصلب والبطاريات الجافة وأسلاك الكهرباء والسيراميك والكبريت والزجاج والأصباغ والمخصبات بالإضافة إلى أعمده اللحام والمواد المؤكسدة علاوه على إضافتها إلى غذاء الحيوانات فالتعرض الصناعى السام عن طريق الإستنشاق ويكون المنجنيز بصورة ثنائى الأكسيد وخاصة فى المناجم يسبب نوعين من الأعراض :

- الأولى : التعرض الحاد والمسبب لإلتهابات رئوية تصل بالأشخاص المهنيين إلى ٣٠ مره أكثر مما يتعرض له الأشخاص الطبيعين ويؤدى الى وجود تهتكات فى طبقة خلايا الإبيثيليوم بالجهاز التنفسى يتبعها تزايد للأنوية الوحيدة (Mononuclear proliferation)
- الثانية : أكثر خطورة لحدوث الأمراض نتيجة التعرض المزمن وإستنشاق ثانى أكسيد المنجنيز لمدة تزيد عن سنتين وتشمل هذه الأعراض الجهاز العصبى المركزى وعدم الإتزان مصحوبة بعدم القدرة على المشي وإضرابات فى الكلام وسلوكيات إجبارية قد تصل إلى الجرى والعراك والغناء فإذا ما أستمرت تتكون أعراض (Parkinson like Syndrome) . يؤدى زيادة امتصاص المنجنيز بطريق الفم إلى نقص شديد فى الحديد مرجعه إختلاف الحساسية بين الأفراد .

٨-٧-الماغيسوم (Magnesium) :

يعتبر الماغسيوم عامل مساعد لكثير من الإنزيمات ويرتبط بالفوسفات فى كل هذه التفاعلات ويؤدى النقص فى هذا العنصر بالإنسان إلى عديد من الأمراض الكلوية والقلبية أما فى الحيوانات فيرجع نقص الماغنسيوم فى أجسامها إلى الرعى فى الأراضي التي تفتقر إليه فيؤدي لإهتزازات فى الأعصاب والعضلات (Neuromuscular irritability) وتكلس وأضرار قلبية وكلوية يمكن تفاديها نتيجة لإصابة نهايات العضلات أساسا كما يحدث فى مرض التيتانوس .

ويعتبر المكسرات (Nuts) والحبوب (Cereals) والغذاء البحرى واللحوم مصدر هاما وغنيا فى الماغنيسيوم . وتحتوى مياه المدن على حوالى ٦,٥ جزء فى المليون فى المتوسط من الماغينسيوم وتختلف بإختلاف نوعية المياه سواء أكانت مياه عسرة أوعذبة .

وتستخدم سترات أو أكسيد أو كبريتات أو هيدروكسيد الماغنسيوم بالإضافة إلى كربونات الماغنسيوم كمواد مضادة للحموضة في حين أن هيدروكسيد الماغنسيوم :لبن الماغنيسيوم (Milk of Magnesia) يستخدم أيضا لمعادلة (Antidote) التسمم هذا بالإضافة إلى أن كبريتات الماغنيسوم تستعمل ظاهريا ضد الإلتهابات وقد تستخدم أيضا كمهدىء عصبى علما بأن أكثر الاستخدامات شيوعا في نوبات (Seizutes) التشنج (Eclampsia) المصاحبة لفترة الحمل (Pregnancy) .

كينيتكية السمية (Toxicokinetics) :

تمتص أملاح الماغسيوم بدرجة قليلة جدا بالأمعاء خاصة الأمعاء الدقيقة وجزء بسيط خلال القولون . ويتنافس الكالسيوم مع الماغنسيوم على مواقع الامتصاص فإمتصاص الكالسيوم يثبط إمتصاص الماغنسيوم ويفرز من الجهاز الهضمى بواسطة عصارات الحوصلة المرارية البنكرياسه والأمعاء وعند حقن ماغنسيوم مشع عن طريق الوريد فإن سرعان ما يظهر فى القناة الهضمية ودائما ما تكون مستويات الماغنسيوم فى سيرم الدم ثابتة ويعتبر البول طريق الإخراج الأساسي للماغنسيوم تحت الظروف الطبيعية فإذا تواجد فى البراز فهذا معناه أنه لم يمتص فهذا العنصر يرشح بواسطة الكبيات ويعاد إمتصاصه بواسطة الأنابيب البولية .

أما فى بلازما الدم فيوجد حوالى ٦٥% من الماغسيوم فى صورة أيونية وهى ما تظهر فى راشح الكبيات بينما باقى الكمية تكون مرتبطة بالبروتين هذا يظهر الماغنسيوم أيضا فى العرق واللبن.

ونشاط الغدد الصماء وخاصة هرمونات الأدرينالين (Adrenocortical) والألدوسيترون (Aldosterone) وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) لهم تأثير شديد على مستويات الماغنسيوم وترجع للتداخل بين الكالسيوم والماغنسيوم .

وتوزيع الماغنسيوم عامة يكون ما بين الخلايا بالعظام والعضلات مع تواجد قليل فى كل خلايا الجسم ويتضائل وجوده فى زيادة تواجد الكالسيوم .

السمية (Toxicity) :

يسبب أكسيد الماغنسيوم المتولد حديثا حمي أبخرة المعدن (Metal fume fever) مثل أكسيد الزنك وذلك عند إستنشاقه ووجود ذرات ماغنسيوم فى

أنسجة تحت الجلد تسبب تقرحات يصعب إلتئامها وعند إعطـــاء الماغنســيوم للحيوان سواء أكان تحت الجلد أو فى العضلات يؤدى إلى حدوث غرغرينـــة نتيجة لتفاعله مع سوائل الجسم وتوليد الايدروجين وهيدوكسيد الماغنيسوم .
ونتيجة لتعرض المهنين بطريق الاستنشاق يؤدي إلي إلتهاب أغشية العيــن (Confunctivitis) والأغشية الأنفية (Nasal Catarrh) والكحه وبصاق غير ملون .
ونادرا ما تحدث السمية عند التعرض لأملاح الماغنسيوم عن طريق الفــم ولكن قد يحدث من ذلك فشل كلوى فإنخفاض حاد في ضغـــط الـــدم وشـــلل تنفسي نتيجة لهبوط فى عمل الجهاز العصبى المركزى .

٨-٨-المولبيدينم (Molybdenum) :

يعتبر من المعادن الضروريه التى تعمل كعوامل مساعدة لإنزيمى:

- زانثين أكسيديز(Xanthine Oxidase)
- ألدهيد أكسيديز (Aldehyde Oxidae)

فجوده هام فى النباتات حيث أنة يعمل على تثبيت النيـــتروجين الجـــوى بواسطة البكتريا فى بداية تكوين البروتينات ونظر لهذه الوظائف فهو يوجــــد فى كثير من الأغذية فتعمل الكائنات النباتية والحيوانية الدقيقـــة فـــى البقـــاع المائية على تركيز المولبيدنيم بما يعادل ٢٥ مرة قدر وجوده فى الماء كذلــك تحتوى حيوانات كالأصداف على كمية مرتفعة من هـــذا العنصـــر يضـــاف كميات قليلة جدا منه إلى المخصبات ليحث النبات على النمو ويتناول الإنســان من هذا العصر يوميا ما يقرب ٣٥٠ ميكروجرام بينما يصـــل تركـــيزه فـــى الهواء الجوى فى المدن إلى أدنى تركيز له فى حين يوجد بالمجارى المائيـــة بما يعادل الثلث ويصل تركيزه فى بعض الأماكن إلى ميكروجرام لكـــل لـــتر ماء .

هذا والتعرض الزائد لعنصر المولبيدينم يؤدى إلى حدوث السمية فى كـــل من الحيوان والإنسان ويعتبر الموليبد ينايت (MoS_2) هو أهم المنابع المعدنية . ويستخدم هذا المعدن فى صناعة سبائك الصلب المســـتخدمة فـــى المقاومـــه لدرجات الحرارة العالية والتى تستخدم فى التر بينات التى تدار بالغاز وفـــى ماكينات الطائرات الصاروخية هذا بالإضافة إلى إنتـــاج وتخليـــق العوامـــل المساعدة والتشحيم والصبغات .

كينيتكية السمية (Toxicokinetics):

بالرغم من تواجد الموليبدينم فى عدة أشكال ذات تكافؤات مختلفة إلا أن إختلافات التأثير البيولوجى نتيجتها غير واضحة فالمركبات سداسية التكافؤ والقابلة للذوبان تمتص بواسطة الجهاز الهضمى حتى تصل إلى الكبد وهى تعتبر مكون لإنزيم الزانثين الذى يلعب دورا فى التمثيل الغذائى للبيورين وقد ثبت أنه مكون أيضا فى إنزيمات ألدهيد أكسيديز (Aldehyde Oxidase) و السلفيت أكسيديز (Sulfite Oxidase) .

ويؤدي تعرض حيوانات التجارب لجرعات زائده إلي زيادة مستويات إنزيم زانثين أكسيديز (Xanthine Oxidase) بالأنسجة .

ويتواجد هذا العنصر في الإنسان أساسا في الكبد والكلى والدهون بالإضافة إلي الدم ففي الكبد يرتبط أكثر من ٥٠% من كميته مع عوامل مساعدة بروتينيه فى الغشاء الخارجى للميتوكوندريا ويستطيع الإنتقال إلى الجزء البروتيني من الإنزيم : أبوإنزيم (Apoenzyme) محولا إياه إلى جزيئ إنزيمى نشط . ومستوى تركيزه فى الأطفال حديثى الولادة منخفض ويزداد مع تقدم العمر حتى سن العشرين ثم يبدأ فى الإنخفاض بعد ذلك .

ويفرز أكثر من ٥٠ % من مستواه عن طريق البول ويكون هذا الإفراز سريعا وفى صورة موليبدات (Molybdate) أما عندما يزداد مستوى تركيزه داخل جسم الإنسان فقد يسلك جزء منه الخروج عن طريق الحوصلة المرارية وعادة يكون فى هيئة سداسى التكافؤ .

ويتعرض خنازير غنيا بالإستنشاق له أدى لزيادة تركيزه بالعظام بينما حقن الموليبدينم المشع أدي لزيادة فى مستواه فى الكبد والكلى بالإضافة إلى ظهوره بصورة مرتفعة جدا فى الغدد الصماء (Endocrine glands)

السمية (Toxicity) :

عندما تحتوى مراعى البقر والغنم على٢٠-١٠٠ جزء في المليون منه فإنها تسبب مرضا بها يعرف بأسم (Teart) ويتميز بحدوث أنيميا و معدل نمو فقير مع وجود إسهال ويمكن التخلص من المرض باعطاء الأبقار أو الغنم النحاس أو الكبريتات فى غذائها مع إقصاء الحيوانات عن تلك المراعى

أما التعرض لمدة طويلة فيؤدى إلى حدوث تشوهات فى مفاصل الحيوانـــات وقد أثبتت الدراسات العديدة وجود الإختلافات فى سمية أملاحه فمثلا تستطيع الفئران الكبيرة تحمل ٥٠٠ ملليجرام / كجم / يوم من كـــبريتيد الموليبدينـــم بينما المركبات سداسية التكافىء أعطت سمية أعلى . وعند تعرض الفـــئران الكبيرة لثالث أكسيد الموليبدينم بجرعة ١٠٠ ملليجرام / كجـــم / يـــوم عـــن طريق الإستنشاق أدى ذلك إلى حدوث تهيجات فى العين والأغشية المخاطيـــة إنتهت بالموت . وتعرض الحيوانات المتكرر لجرعات عالية أدى إلى تـــآكل وتهتك الكبد والكلى . كما تؤدى الزيادة منه إلى تشوه عصبى وإزالة الغشـــاء الميليني المغلف للأعصاب (Demyeylination) بالإضافة إلى تماثل التحلـل و التآكل للمادة البيضاء (White matter) فى الخراف .

وسمية الموليبدينم وعلاقته مع المعادن الأخرى وخاصة فى حالة الأبقـــار والغنم مؤكد فيعمل النحاس على تراكم الموليبدينم فى كبدها وقد يعمل علـــى تضاد إمتصاصه من الغذاء فإذا ما تبادل أسبوعيا إعطاء النحاس مع يـــأخذه الحيوان من مرعاه من الموليبدينم أدى ذلك إلى حالة مرضية حيث تعـــاني الحيوانات من أعراض مرض (Teart) كذلك فـــإن الكبريتـــات تحـــل محـــل الموليبدينم فى الجسم و قد يرجع ذلك إلى إختزال الأكسيد فى الكبد مكونـــا كبريتيد النحاس (Copper sulfide) وهو بدوره ما يؤدى إلى نقص النحـــاس الفعال . وبالتغذية على غذاء يحتوى على التنجستات (Tungstate) يحل محـــل الموليبدينم هذا بالإضافة إلى أن الموليبدينم يشجع الإحتفاظ بالفلورايد وعليـــة يقلل من تآكل الأسنان .

الباب السادس

إختبار الكفاءة التناسلية

اختبار الكفاءة التناسلية

(Testing Reproductive Capacity)

حيث يتم إختبار الكفاءة (الوظيفة) التناسلية و الناجمة عـــن التــأثيرات المختلفة للسموم و الملوثات البيئيــة و الكيماويــات الصناعيــة المختلفــة و العقاقير علي كلا جنسي مجموع الكائن الحي (الذكور و الإنـــاث) موضـــع الدراسة ، شكل رقم (٦-١) كما يلي :

١-اختبار الكفاءة التناسلية الذكرية (Testing Male Reproductive Capacity):

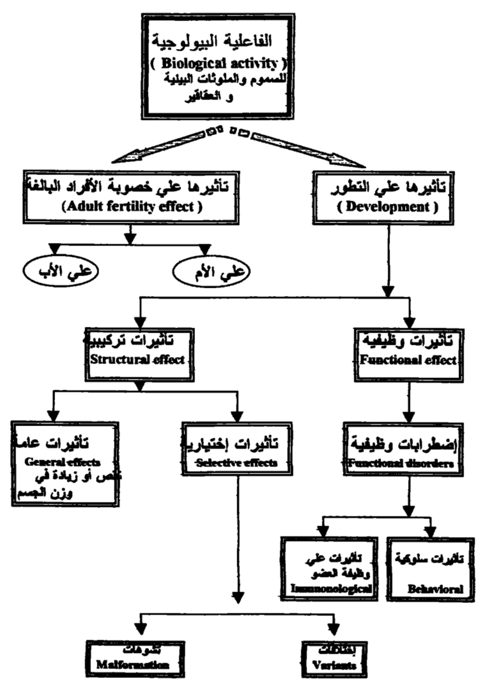
تتم إختبار الكفاءة التناسلية لمجموع الكائنات الحية الذكرية من خــلال إستخدام مجموعة من الإختبارت أو المقاييس (Parameters) المتنوعة مثــل مقاييس الصفات المورفولوجية و البيوكيميائية و الوظيفة المســتخدمة فــي تقدير سمية الكيماويات والسموم و الملوثات البيئية المختلفة علـــى الوظيفــة التناسلية لذكور حيوانات التجارب المعملية :

١-١-مسببات المرض الكبيرة (Gross Pathology) :

حيث يمكن الحصول على معلومات عظيمة الفائدة من خــــلال قيـــاس وزن حجم الخصيتين وغدة البروستاتا و الأوعية المنوية والغدد الجنســـية و البريخ ، فللمظهر الخارجي أهميته الخاصة لتقدير التأثير والتغيرات الكبــيرة بالغدة النخامية (Pituitary gland) والغدة الكظريـــة (Adrenal gland) كطــول القناة الجنسية (Genito canal) فعلى سبيل المثال لطول القناة الجنسية أهميتـــه في تقدير جنس الحيوانات الصغيرة كذلك تحديد مكان الخصيتين وهل نزلـــت في كيس الصفن أمم مازالت معلقة داخلة .

ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار عند أجراء التجارب :

- أولا على حيوانات متنوعة كالفئران و القطط و الكلاب
- وثانيا أنه يجب عند إجرائها على الحيوانات الكبيرة مراعاة وصولـــها إلي مرحلة البلوغ فالكلاب لا تصل لمرحلة البلوغ إلا بعد سنة في حيـــن القرود تصل لمرحلة البلوغ بعد ٣ سنوات .



شكل رقم (٦-١) :المظاهر المحتملة لتأثيرات السموم والملوثات البيئية

١-٢-مسببات مرضية نسيجية (Histopathology) :

يعد الفحص بالميكروسكوب الضوئي للخصية و البروستاتا و الأوعية الناقلة والغدة النخامية أهميتها في القياس فتعطي معلومات لها أهميتها في تأثير الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية . و حديثا يستخدم الآن الميكروسكوب الإليكتروني المزود بشاشة (Transmission electron microscopy) خاصة مع خلايا الغدة النخامية فتمدنا بمعلومات إضافية ، كذلك يفيد أيضا ميكروسكوب المسح الإليكتروني : المقطعي (Scanning electron microscopy) في فحص الخلايا الجرثومية وخلايا الخصية و خلايا الغدة النخامية و البروستاتا .

١-٣-المقاييس البيوكيميائية (Biochemical Parameters) :

وتتضمن عدة إختبارات أهمها :

- اختبارات معدل تنفس الحيوان المنوي من خلال قياس الأكسيجين المستهلك أو ثاني أكسيد الكربون الناتج .
- قياس نشاط إنزيم الكينيز (Kinase) و يعد من الأدلة الهامة على حدوث عملية الفسفرة .
- قياس معدلات تخليق الأحماض النووية ومحتواها و الذي يتأثر كثيرا بالسموم و الملوثات البيئية .
- دارسة الستيوبلازم ومستقبلات الإندروجين النووية (Nuclear androgen) بالأنسجة المستهدفة ومدى تأثرها بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية من خلال قياس ثوابتها الخاصة للحكم على مدى تأثرها .
- قياس النشاط الإنزيمي الدليلية (Marker) و التي تدل على التكشف الطبيعي .أوالتكشف المتأثر بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية (غير طبيعي) علاوة على إشارتها و مدلولها للعديد من الوظائف الهامة لكثير من الأنسجة و العصيات بالجهاز التناسلي مثل :
  - قياس نشاط إنزيم الهيالورونيديز (Hyaluronidase : H)
  - قياس نشاط إنزيم لاكتات ديهيدروجين(Lactate Dehydrogenase LDH-x)

- قيـــاس نشـــاط إنزيـــم ألفـــا–جليســـرو فوســـفات ديـــــهيدروجينيز (α- Glycero Phosphate Dehydrogenase : GPDH)
- قيـــاس نشـــاط إنزيـــم جلوكـــوز–٦ – فوســـفات ديـــــهيدروجينيز (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-PDH)
- قياس نشاط إنزيم جليسر الدهيد –٣– فوسفات ديهيدروجينيز (Glyceraldehyde -3- Phosphate dehydrogenase : G-3-PDH
- قياس نشاط إنزيم أيزوســتيرات ديـــهيدروجينيز (Iso-citrate dehydro genase : ICDH)

حيث يتم تقدير نشاط هذه الإنزيمات بالحيوانات المتعرضة للكيماويـــات ثم مقارنة تمثيلها بالغير معرضة (كونترول) ومن نتائج هذه البحوث قســـم علماء السمية هذه الإنزيمات لمجموعتين :

- مجموعة إنزيمات (أ) :ونمط هذه المجموعة يتغير من المستويات المنخفضة للمرتفعات مع التطور مثل :
  إنزيم الهيالورونيديز (Hyalu ronidase : H)
  إنزيم لاكتات ديهيدروجين (Lactate Dehydrogenase LDH-x)
  إنزيم ألفا–جليسرو فوسفات ديهيدروجينيز (α- Glycero Phosphate Dehydrogenase : GPDH)

- مجموعة إنزيمات (ب):ونمط هذه المجموعة يتغير من المستويات العالية (عند بدء عملية تكون الحيوانات المنوية) للمستويات المنخفضة مثل :
  إنزيم جلوكوز–٦– فوسفات ديهيدروجينيز (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-PDH)
  إنزيم جليسر الدهيد–٣–فوسفات ديـــهيدروجينيز (Glyceraldehyde-3- Phosphate dehydrogenase : G-3-PDH)
  إنزيم أيزوستيرات ديـــهيدروجينيز (Iso-citrate dehydrogenase : ICDH)

ويتداخل هذان النمطان معا عند الوصول لمرحلة البلوغ .

كما يمكن تقييم وتوزيع مستوى إنزيمـــي : جلوكـــوز-٦ - فوســـفات ديهيدروجينيز (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-PDH) و (SDH) بالأوعية الناقلة و الأنسجة الخارجية للبربخ فعلى ســـبيل المثـــال تحتـــوى الأنسجة الخارجية للأوعية الناقلة بالفئران البالغة على مســـتوى عـــالي مـــن إنزيم (SDH) ومستوى منخفض من إنزيم (G-6-PDH) والعكس كان قبـــل البلوغ .

وكلتا الحالتين يتأثر فيها نشاط الإنزيم بالكيماويات تبعا لنوعـــها كمـــا يلاحظ ظاهرة هامة وهي إرتباط التغيرات الهســـتولوجية مـــع التغـــير فـــي مستوى الإنزيم .

١ - ٤ -قياس وظيفة الخلية المساعدة (Accessory cell function) :

توجد بين الخلايا الجرثومية خلايا تعرف بخلايا ســـيرتولي (Sertoli) وهى كبيرة نسبيا وتمد الحيوان المنوي بالغذاء ويعتقد أنها تلعب دورها فـــي ثبات حاجز الدم للخصية وتحتوى على مستويات عالية مـــن إنزيـــم ألفـــا - جلوتاميل ببتيديز (α - glutamyl peptidase) و البروتينات الحاملة والمرتبطـــة بالأندروجين (ABP) والتى تنقل الأندروجين للخلايا الجرثومية(Premeiotic) .

أما الخلايا من النوع (Leydig cells) والكائنة بالأنسجة الداخلية بيـــن الأنابيب المنوية فهي غنية بإنزيم :٣-بيتـــا-١- كيتوســـتيرويد ديـــهيدروجينيز (3-β-Keto steroid dehydrogenase) و تفرز مادة تستوســـتيرون (Testosterone) كما يمكن قياس مستوى التستوستيرون على فترات قصيرة (٢٤ساعة) فـــي البلازما كمقياس لمدى التأثير السام .

وتتضمن عملية تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) العديد مـــن الهرمونات فأحد أدوار الحويصلة المنبه للهرمون (Follicle stimulating

(hormone : FSH المنبه لخلايا سيرتولى لإنتاج الأندروجين المرتبط بالبروتين (ABP) لنقل الأندروجين للخلايا الجرثومية المتكشفة .

وللخصية وظيفة هورمونيـــة منويـــة (Spermatogenic function) ويعــد الأندروجين هرمونات الخصية الأساسية : فهرمون التستوستيرون والمفـــرز بخلايا (leydig) الموجود بالأنســـجة البينيـــة (Interstitial) بيـــن الأنـــابيب (Seminiferous tubules) بين خلايا سيرتولى هرمون الإســـتروجين (Estrogen) من التستوستيرون كما تفرز خلايا قشرة الأدرينـــال كميـــات صغـــيرة مـــن الأندروجين و الإستروجين بكل من الجنسين .

والفشل الأولى في حويصلات الخصي (Primary testicular failure) يرجع لتأثير الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية مباشرة علـــى العضـــو بينمـــا الفشل الثانوي يرجع لتفاعلات الخصية و تداخلـــها (Interaction of Adeno hypophyseal tests) .

١-٥- تحليل الحيوانات المنوية (Sperm analysis) :

وذلك من حيث عدد الحيوانات المنوية بالرغم من عدم الإعتماد عليـه كثيرا كمؤشر لوظيفة الخصيتين كالحد الأدنى لها في الإنســـان ٦٠ مليـــون حيوان منوي / ملل ولكن التركيز يعد أكثر أهمية كمؤشر لتخريب سام أكـــثر أهمية من العدد الكلى . حيث لوحظ إنخفاض في الحيوانات بالرجل الأمريكي على مدي ٢٥ سنة و بلغ معدل النقص ٢٢% .

أما الشكل الخارجي للحيوانات فيعد مؤشر قوى وجيد لإظهار الســـمية مع أنه يوجد ٤٠ % من الخلايا غير طبيعية أساسا .

كما تستخدم حركة الحيوان المنوي كمؤشر لعدد الحيوانات القادرة علـــى الحركة و الإنتقال في خط مستقيم كذلك توجد عـــدة طـــرق لقيـــاس حيويـــة الحيوان المنوي كمؤشر للسمية و التي تعتمد على حركته و تركيزه .

ويلاحظ أن وصول أعدادها إلى ٢٠ مليون حيوان / ملل يـــؤدى لعقـــم الرجل رغم أن البويضة تلقح بحيوان منوي واحد إلا أن العدد الـــهائل منـــها الواصل للرحم يعمل على التغلب على العديد مـــن المصـــاعب الكيماويـــة و النسيجية و التشريحية للرحم أثناء رحلته بها وحتى البويضة حيـــث يصـــل إليها آلاف قليلة من العدد كله .

و رغم أن معدل سرعة الحيوان المنوي ٣ ملليمتر / دقيقة إلا أنه يصل إلي قناة المبيض بعد حوالي ٤٥ دقيقة من وضعهم في الرحم و هنا تلعب الأعضاء التناسلية الأنثوية دورها في إنتقال الحيوان المنوي حيث تعد بلازما الحيوان المنوي هي بيئته الغذائية و المحلول المنظم لحركته .

أما غدة كوبر (Cowper.s gland) فتفرز إفرازات محدودة(Scant) ومنتجات الخصيتين و البربخ و الأوعية الناقلة وتتراكم بالأوعية المصدرة .

ويأتي حوالي ٣٠ % من حجم المنى من البروستاتا ويكون غنى بإنزيم الفوسفاتيز الحامضي و الليسوزيم و حمض الستريك والأنزيمات الناقلة للأمين و الزنك .

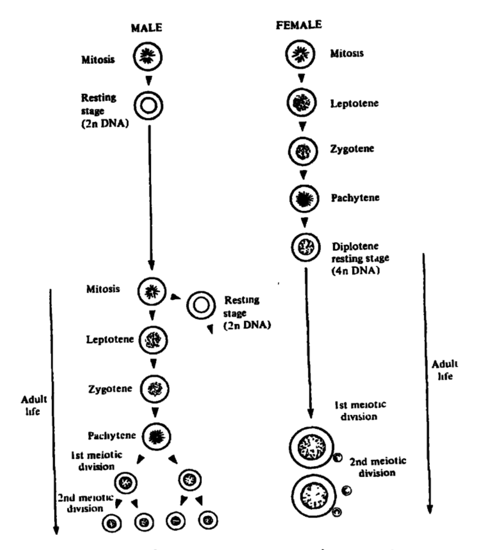
أما التحليل الكيماوي للمنى فيعتمد على درجة حموضة ولزوجته حيث يحول المنى الكثيف إلى سائل خلال دقائق (٢٠ دقيقة) .

١-٦-فصل الخلية المنوية (Separation of Spermatocyte) :

نظراً لصعوبة إجراء فصل الخلية المنوية فإن ذلك يحد من إجراء الدراسات البيوكيميائية عليها و لذا تستخدم في الأبحاث طرق التصوير بالإشعاع الذاتي والطرق الهستولوجية و الهستوكيميائية وقد يستخدم الطرد المركزي المتدرج أو الترسيب بسرعة الجاذبية الأرضية أو كلاهما .

وقد رسبه العالم Lam عام ١٩٧٠ بالترسيب بالسرعة لفصل معلق منوى بغرض تقيم السمية ولقد تم تقدير إشتراك الثميدين و اليوريدين و الليوسين بأنواع من الخلايا الفردية ولقد أمكن التعرف المبدئى لتسعة أنواع من الخلايا المنوية ، شكل رقم (٦-٢) مثل :

دبلوتين (Diplotene) و باكيتين (Pachytene) و الزيجوتين (Zygotene) و الخلية المنوية الثانوية (Sec. Spermatocyte) و طلائع المنى المستديرة (round Spermatide) وطلائع المنى المتطاولة المتأخرة (late elongated spermatid) حيث كان النوع الأول أكثرها و أسرعها في معدل الترسيب وكانت طلائع المني المستطيلة المبكرة و المتأخرة أقل سرعة في الترسيب .



شكل رقم (٦-١) : أشكال الخلايا الذكرية والأنثوية

ولوحظ إختفاء (أخذ) الثيميدين المشع بمنحنى خلايا أمهات المنى مما يشير لاختصاصها في تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) .

واستخدام المواد المطفرة (MMS) أظهر دخول الثيميدين و انخفاض في تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) لحدوث تخريب به دخول المادة المطفرة . و تفيد طرق الترسيب بالسرعة في تقدير مدى الكفاءة الخلوية للخلايا المنوية المستطيلة المتأخرة والمبكرة وأمهات المنى حيث توجد علاقة تنافس بين طلائع المنى و الكادميوم والزنك .

١-٧- الوظيفة التناسلية (Reproductive function) :

تعد طريقة التزاوج المتعاقب أو المتسلسل لحيوانات التجارب (الفـئران) اختبار جيد ومفيد للطفرات المميتة ومعرفة تأثير المــواد المطفـرة وكذلـك الوظيفة التناسلية للذكر فعقب المعاملة بالمادة الكيماوية المراد إختبارها يتـم تسكين كل ذكر مع أنثى لم تخصب من قبل (virgin) لسـبعة أيـام لتمكـن الأنثى من المرور بدورة الطمث كاملة أثناء فترة التربية حيث يتم إختبارهـا و إختبار حالة الرحم دوريا كل ٧ أيام للتأكد من عدم تداخل المادة الكيماويـة و تأثيرها مع حالة الحمل وكفاءة التزاوج وبعد ٧ أيام تبدل الأنثى .

وتستمر هذه التربية سبعون يوما وبعد ٩ يوم من نهايتها تكون لأنثـى حامل في مدة تعادل تقريبا ١٢,٥ يوم حيث يتم ذبح الإناث وفحص المـهبل و الأجنة وتسجيل عدد الميت منها و الحي وتقدر النسـبة المئويـة للخصوبـة وتمثيلها بيانيا بمتحنى يعبر عن خصوبة الذكور بعدد الإناث التي تم حملها.

و أظهرت هنا التجارب أن الفترة النسبية لخلايا أمهات المنى هي تسـعة أيام بينما كانت في خلايا المنى إحدي عشرة يوما و في طلائـع المنـى ١٤ يوم و بالحيوان المنوي سبعة أيام .

ويحدد التزاوج المتتابع الكفاءة البيولوجيـة لخلايـا الحيـوان المنـوي ويعطي أنماط للخصوبة و التي تتناسب عكسيا مع المرحلة الخاصة بتكويـن الحيوانات المنوية المصابة نتيجة المعاملة .

فعند دراسة مادة سيتوزين أرابينوزيد (Cytosine arabinoside) والمؤثرة على أمهات المنى ولربما على خلايا المني (Spermatocyte) لتأثيرها علـى معدل تخليق DNA فهي مثبط لإنزيم بلمرة الحمض (DNA) و الـذي يوقـف تخليقها كذلك مادة (Vincristine) والموقفة للإنقسام المتيوزي .

١-٨-السلوك التناسلي (Reproductive behavior) :

من الأسئلة التي تحتاج لإجابة بأي دراسة تناسلية هـو أي الحيوانـات المنوية بالفعل لقحت أي تم تزاوجها ؟

وللإجابة على ذلك تتم من خلال فحص الرحم يوميا و كذلك من خلال معرفة عدد مرات التلقيح و التي منها يتم معرفة سلوك التكاثر. كذلك فمن المهم تحديد أي ذكر هو الذي قام بعملية التلقيح وإذا كان هذا الذكر عقيم فإنه تستخدم المقاييس السابقة وإذا لم يتم التزاوج يجب إجراء مزيد البحوث الأخرى على نقائض السلوك والعصبية العضلية (Behavioral & neuromuscular deficits) .

٢-اختبار الكفاءة التناسلية للأنثى (Testing Female Reproductive Capacity) :

يلاحظ قلة الدراسات التي إجريت على الإناث مقارنة بمثيلتها على الذكور إلا أنه يوجد عدد من المقاييس المورفولوجية و البيوكيميائية والوظيفة يمكن من خلالها تقدير التأثيرات السامة للعديد من المركبات الكيماوية و السموم و الملوثات البيئية على الوظيفة التناسلية لإناث الحيوانات المعملية :

٢-١-المسببات المرضية الكبيرة (Gross pathology) :

حيث يتم فحص الحيوانات من حيث مظهرها العام بالنسبة للأعضاء التناسلية من الخارج ولهذا أهميته عند دراسة التأثيرات الناجمة عن تعرض الحوامل للكيماويات ومن خلال استخدام الأبعاد للإجزاء التناسلية يمكن تحديد جنس الحيوان المولود حيث تكون الأبعاد بالأنثى أقصر عموما من الذكر وبعد ذبح (sacrifice) هذه الحيوانات يتم الفحص الداخلي ومعرفة التكوين التشريحي وعلاقاته المختلفة مثل المبايض المتكيسة (Cystic ovaries) وعوامل أخرى غير طبيعية كبيرة . ويعد وزن العضو خاصة المبيض والغدة الكظرية من الأهمية بمكان في تقيم الكيماويات السامة .

٢-٢-مسببات مرضية نسيجية (Histopathology) :

حيث فحص كل أجزاء الجهاز التناسلي بالأنثى بالميكروسكوب الضوئي العادي خاصة المهبل (vagina) وعنق الرحم (Cervix) والرحم (Uterus) و أنابيب فالوب (Fallopian tubes) والمبيض (Ovaries) والغدة الأدرينالية (الكظرية) والغدة النخامية .

ويفيد إستخدام صبغة شيف الحمضية (periodic acid Schiff) بغـوض التعرف على الخلايا المفرزة للمخاط بالمـــهبل والرحـم . و أيضـا يمدنـا الميكروسكوب الإليكتروني.(T.E.M) بمعلومات إضافية أدق عن المبيـــض والغدة النخامية في حين يمدنا الميكروسكوب الإليكتروني الماسح (SEM) قد يكشف عن تغيرات عديدة مبكرة بالمهبل وعنق الرحم والرحم .

و أثناء الفحص يتم تسجيل عدد البويضـــات والحويصـــلات بمراحلـــها المختلفة ومقارنتها بالكونترول لمعرفة مدى تأثير المادة السامة و كذلك أيضـا يفيد القياس الطولي لهذه الأجراء ومن خلال ذلك يتم :

- حساب متوسط عدد الحويصلات بالقطاع (عدد كمي)
- حساب نسبة الحويصلات الردهيه المركزية (atritic)
- نسبة الحويصلات الأولية والثانوية و حويصلات جراف .

٢-٣-المقاييس البيوكيميائية (Biochemical parameters):

حيث تجرى دراسة لمستقبلات الهرمونات السيتوبلازمية والنـــواة فـي الأنسجة المستهدفة وهى دارسات تطورت سريعا مثل مســـتقبلات هرمـــون الإستراديول (Estradiol) والبروجيستيرون (Progesterone) حيـــث يتنـــافس معها الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية وقد تغير من شكلها وتركيبها.

فالحقن اليومي بهرمون الاستراديول أدى إلي زيادة وزن الرحم وبنـــاء مستقبلات هرمون البروجيستيرون (تأثير عكس حيث وضعف نظرية تشـــير بأن هرمون البروجيستيرون يضاد فعل الإستيروجين (Esterogen) بخفـــض مستويات مستقبل الإستروجين بينمـــا يعتقـــد بعـــض العلمـــاء بـــأن عمـــل البروجيستيرون بعد تكوين مستقبل الإستيروجين يتم انتقالــــه ليضـــاد فعـــل الإستيروجين .

ويعد تكوين المستقبلات الإستيرويدية عملية هامة لفهم نظريتي الســـمية التناسلية فقد يلعب مستقبل الإستيروجين دورة في السمية الأولية لكثـــير مـــن العوامل البيئة فمثلا نواتج تمثيل مركب الـــددت و مركـــب (BMBA) و البيفينولات عديدة الكلور (PCB, s) وكيماويات آروماتيـــة أخـــرى مماثلـــة ترتبط بمستقبل الإستيروجين السيتوبلازمي ولهذا فالتفاعلات المتداخلة بيـــن المركبات الحيوية الغير هورمونية والمستقبلات الخلوية للهورمونات تؤدى

لاستجابة غير متوقعة هورمونية (agonist) أو يعمل على كبت الاتزان الهورمونى الطبيعي (Antogonist) و بكلتا الحالتين تظهر مظاهر غير طبيعية .

وقد يتحور المحتوى البروتيني من المستقبلات الهورمونية بتعرضها للكيماويات السامة و السموم و الملوثات البيئية و قد تغير من استجابة الأنسجة المتأثرة بالحث الهورمونى المتتابع .

ولقد أصبح التقدير الكمي لمستقيلات الإستيروجين السيتوبلازمي في سرطان الثدي (breast cancer) مؤشر هام جدا لتشخيصه والتخليق الحيوي للإستراديول و تمثيله إلى استرويل (Estroil) بالمبيض دليل هام على المنافسة التناسلية (حيث يتم هدم هذه الإسترويدات بالكبد) كذلك تتضمن عملية التمثيل إقترانه بحمض الجليكورونيك (Glucoronic) وهذه المسارات تتأثر بالعديد من الكيماويات السامة الخارجية بالبيئة .

٢ – ٤ –وظائف الخلايا المساعدة (Accessory cell function) :

للحويصلة وخليتها الجرثومية منشأ ثنائي (Dual origin) من خلايا السترومة (theca: stroma) الناشئة من الأنسجة الضامة الجنينية (Fetal connective tissue) بواسطة المبيض ومن الخلايا المحببة من خلايا القشرة وعلى أساس منشأها الجنيني فكلا من السترومة والخلايا المحببة تكون مقارنة بمثيلتها بالذكر حيث تنشط خلايا الأسترومة و السيرتولي و خلايا (leydig) بالغدد الصماء بينما خلايا سارتولي و خلايا (Leydig) بالذكر خاملة بالنسبة للغدد الصماء .

والخلايا المحببة تأتي من المبيض كما يمكن زراعتها كما يمكن تقدير فاعلية مستقبلات الجونادو تروبين (Gonado tropin) بزيادة تخليق هورمون البرجيستيرون بالاستجابة لهرمون (LH) أما الخلايا الداخلية فيتم تحضيرها من خلال هضمها إنزيميا على خطوات معقدة متعددة و حفظها في مزرعة لتقيم استجابتها الهرمونية .

٢-٥-الحالة الهورمونية (Hormonal status) :

حيث يوجه اهتمام خاص للبحوث بمرحلة الطمث (Estrus) فيتم :

- تقدير دوراتها من خلال مسح مهبلي للحيوانات في المعمل (Vaginal smear) .
- كذلك يجب تقدير طول مرحلة الدورة .
- و أيضا تقدير مستويات الهورمون المسؤولة عن حفظ وظيفة المبيض الطبيعية والممكن استخدامها لقياس نشاط الجوناد (Gonado tropic) .
- كذلك تقدير نشاط (FSH) و (LH) باستخدام الراديوم المشع
- كذلك تقدير الإستيروجين والبروجيستيرون بطرق متنوعة .

ولمبيض الأنثى وظيفة ثنائية و هي إنتاج وتحرير البويضة و إنتاج هورمونات الجنس الإسترويدية وكلاهما يلعب دوره في تجهيز الرحم للحمل (Pregnancy) والتغيرات في هورمونات الغدة النخامية والمبيض أثناء دورة الطمث فنجد أن نشاط الغدد الصماء للمبيض يتم تحت سيطرة جزء من الغدة النخامية و التي تفرز نوعين من الهورمونات المحثة (Gonadotropins) :

- هورمون محث للحويصلة (FSH) و يبدأ تكوينه من بداية دورة الطمث وهو المحدد لنمو الحويصلة
- وهرمون (LH) ويفرز بوسط الدورة ويعمل على نفس الوقت مع هرمون (FSH) لبداية عملية التبويض (Provok ovalution) كما ينبه عملية تكون الجسم الأصفر (Corpus luteum) .

وتحت تأثير هورمونات (hypophyseal gonadotropins) فإن نشاط الغدد الصماء للمبيض له مرحلتين :

- الأولى : إفراز الإستيروجين
- الثانية : إفراز البروجستيرون حتى قبل تكون الجسم الأصفر .

ولهرمونات الجنس الإستيرويدية دور تنظيمي هام في نمو وتطور والمحافظة على أعضاء الجنس الأنثوي .

و للحويصلات ثلاثة أدوار هامة هي طبيعة نشأتها و إنفراد البويضة الناضجة وإفراز الإستيروجين أثناء نمو البويضة ثم تتحول بعد النضج

والانفراد إلى الجسم الأصفر و الـــذى يفــرز كــلا مــن الإســتيروجين و البرجيستيرون .

ويمنع الحمل موت الجسم الأصفـــر بتــأثر هورمــون (Lauteatropic) ويتصل كل مبيض بقناة تؤدى للرحم و الانقباضات المتلاحقة تؤدى لتوجيـــه ودفع البويضة الجديدة لقناة المبيض . ويتكون جدار قناة المبيض من طبقــات عضلية على إستقامتها مع الخلايا الهدبية المخاطبة الداخلية حيـــث حركــة الأهداب و التموجات بالجدار العضلي أثناء فترة التبويض هي المسؤولة عــن توجيه البويضة من قناة المبيض للرحم .

و تفرز الخلايا المخاطية لقناة المبيض ســـائل يزيــد كفــاءة إخصـــاب الحيوان المنوي (Capicitation) حتى يستطيع الحيوان المنوي اختراق ســـطح البويضة .

أما الرحم فعضو عضلي يقوم بثلاث وظائف رئيسة وهى توفير المكـــان والظروف الضرورية للحمل فيكون الجسم الأمي للمشيمة (Maternal portion of placenta) و الضروري للتغذية وعمليات التبادل بين الأم والجنين وينمـــو الرحم متناسبا مع النمو السريع للجنين . وللرحم طبقة عضلية قوية تعـــرف باسم (Myometrium) والمحاطة داخليا بالمخاط ويطلق عليها (Endometrium) وكلا الطبقتين حساســتين للإفــراز الـــهورموني للمبيــض وتدخــل طبقـــة (Endometrium) في تغيرات دورية مع دورات المبيض . ويحـــاط المبيــض بطبقة سميكة من الخلايا الطلائية والتى تدخل بدورها فى تغيرات دورية مـــع دورات المبيض وتوجد علاقات عكسية بين هرموني المبيض كالاستيروجين والبرجيستيرون والغدة المنتجة لهورمونات (FSH) و هورمـــون (LH) و هورمون (LTH) والمسؤولة عن تأثيرات الجهاز العصبي المركزي وتنظيـــم التبويض وتجهيز طبقة الإندوميتريم لتغذية البويضة المخصبة .

٢-٦-الوظيفة التكاثرية (Reproductive function) :

يعد قياس الخصوبة طريقة سهلة لتتبع التأثيرات الســـامة علـــى الجـــهاز التناسلي للأنثى والمقدرة على الحمل و إحداث الحمل والتطـــورات اللاحقـــة بالنسل وطريقة السعة (الكفاءة) الكلية للتناسل تكون ملائمة بصفة خاصة

لدراسة السمية المزمنة وهذا النوع من طرق البحث المتميز بأنـــه إذا فقــدت الحويصلات البيضية (Oocytes) فلا يحل محلها حويصلات أخرى . ويتـــم بحجز الأنثى مع الذكر البالغ المخصب في قفص بمفردهمــــا ويتـــم عمليـــة التربية بإزالة الصغار المولودة أول بأول فتكون الأنثى مقبولة دوما للذكر.

كما يمكن إحداث تطوير لهذه الطريقة لاختيار التأثيرات المميتة الســـائدة كما يستخدم في دراسة التأثيرات اللاحقة للعقار الهورموني النشط داي إيثيـــل ستيل بسترول (Diethyl stilbesterol : DES) وكذلك الكيماويـــات و الســـموم و الملوثات البيئية.

و بعد معاملة الهورمون مع زيت الذرة تحت الجلد بـــالفئران وعقـــب ١٦ يوم من الحمل (Gestation) انخفضت كفاءة التناســـل بالإنـــاث الفاشـــلة (Female off spring) وتم ملاحظة الفئران على مدى ٣٢ أسبوع و تراوحـــت التأثيرات من الحد الأدنى للخصوبة (Sub - fertility) وتمثـــل ٩٥% مـــن الكونترول عند أول جرعة تسبب عقم الإناث وعند الجرعتين العاليتين ويجب الإشارة إلى أن الجرعة العالية من هرمون داي إيثيل ستيل بسترول (Diethyl stilbesterol : DES) وهى ١٠٠ ميكروجرام لكل كيلو جرام كانت أكـــثر عـــدة مرات من مثيلتها و التى يمتصها الحيوان من الغذاء نتيجة لاستخدام الهرمون ولكن كمحفز للنمو (Growth promotor) .

ويمكـــن إحـــداث التبويـــض بـــالتحكم بتعـــاطى الجونـــــــادوتروبين (Gonadotropins) ثم فحص كمية و نوعية البويضات (Ova) و كذلك يمكـــن تقدير عدم حساسية الرحم (Uterus) الهورمونية (وزن الرحم / وزن الجســـم) من خلال التحكم في جرعات الاستيروجين . وتكـــون التوقعـــات الســـلوكية للتناسل هامة هنا وبعض الاستجابات مثل (Lordosis quotients) يمكن الحصول عليها بسهولة .

٢-٧-الإحتياجات التنظيمية (Regulatory requirements) :

٢-٧-١-إختبارات تقدير وظيفة التناســـل (Tests for assessing reproductive function)

و تستخدم كأساس لتقدير وظيفة التناسل لمعرفة الاحتياجات المنظمة والمختلفة وتستخدم مثل هذه الدراسات بشكل تقليدي في حيوانات التجارب كالفئران (Rat – mice) وذلك لنضجها الجنسي المبكر وفترة حملها القصيرة وكذلك فترات رضاعتها (Lactational) علاوة على سهولة التعامل معها بغرض معرفة التأثيرات والعيوب العامة التناسلية (Reproductive failures) ولكن لا تعطى معلومات عن جزء خاص بالعملية التناسلية المتتابعة . كذلك تجرى دراسات أخرى بشكل روتيني أيضا لمعرفة التأثيرات التشوهية والطفرية الحادثة (Teratogenic & mutagenic)

ويستخدم هنا نوعين من الإختبارت :

- إحداهما خاص بالعقاقير (Drugs)
- و الثاني خاص بالإضافات الغذائية (Food additives)

وتختلف الطريقتان تبعا للطريقة التي يصل بها المركب للفرد المستهلك حيث يعطى العقار بشكل مقصود ويجرعات تحدث تأثيرات بيولوجية لذا فالتعرض له يمكن التحكم فيه أما الإضافات الغذائية والملوثات البيئية كالسموم والمبيدات فتدخل وبمستويات لا يمكن التحكم فيها وغالبا ما تكون بمستويات منخفضة .

٢-٧-٢-دراسة تعدد الأجيال (Multi generation) :

وتظهر أهمية هذه الدراسة في تقدير التأثير على أداء الجهاز التناسلي خلال فترة الحمل وتستمر ذلك على أفراد الجيل الثاني . وقد يتضمن ذلك دراسة الأورام كجزء من هذه الدراسة وهذا البرتوكول يقدم مميزات لمراحل ما قبل التكشف لأباء الجيل الأول (F_1) دون الحاجة لوقت إضافي أو التكلفة التي يحتاج إليها للدراسة التقليدية للجنين (Classic 2nd generation study)

وعادة ما تتكون هذه التجارب من ثلاث مجاميع للمعاملة ومجموعة للمقارنة وكل مجموعة تتكون من ٢٠ أنثى بكر تتزاوج مع عشرة ذكور بالغة مع الأخذ في الاعتبار أن أقصى جرعة مستخدمة تكون في حدود درجة التحمل .

أما مستويات الجرعتين المنخفضتين فتختار في صورة متوالية هندسية

وتعطى المواد المختبرة عن طريق الفم أو تخلط بالطعام أو ماء الشرب وتتم معاملة جيل الأباء (F.) في بداية الحمل أو في وقت التزاوج .

يتم الاختيار من الصغار المولودة بالجيل الأول (F_1 a) عشرون أنثى وعشرة ذكور عشوائيا لتكون هي الأباء للحمل الأول وتسجل أوزانها وعند وصولها لمرحلة النضج الجنسي (البلوغ) يتم تزاوج كل ذكر مع أنثيتين من نفس المجموعة ويتم تقدير التزاوج الناجح و الذي يستدل علية بوجود دم في المهبل و إذا لم تظهر الأنثى هذه العلاقة في دورة الطمث التالية يتم إعادتها إلى قفصها الأصلي وفى نهاية دورتين للطمث يتم إعادة تعريض الذكور للإناث المختلفة في نفس المجموعة و لا يجب تزاوج الأنثى بأكثر من ثلاث أثناء دورة التربية .

ومن خلال ملاحظة عدد مرات تلقيح الذكر للإنثى وعدد مرات دورات الطمث اللازمة للتزاوج وعدد نتاج الحوامل وذلك لإتمام عمليات حسب دليل الخصوبة (Index) ويحسب :

١-دليل التزاوج (Mating index) =
عدد الحيوانات المتزاوجة ÷ عدد مرات الطمث اللازمة × ١٠٠

٢-دليل الخصوبة (Fecundity index) =
عدد الحوامل ÷ عدد الحيوانات المتزاوجة ×١٠٠

٣-دليل خصوبة الذكر(Male fertility) =
عدد الذكور المخصبة للإناث ÷ عدد الذكور المعرض لإناث خصبت ولم تحمل × ١٠٠

٤-دليل خصوبة الإناث(Female fertility)=
عدد الإناث الحوامل ÷ عدد الإناث المعرضة لذكور خصبة ×١٠٠

٥-حدوث المخاض (Incidence parturition)=
عدد الحيوانات المتمخضة ÷ عدد الحوامل ×١٠٠

ويلاحظ أن جميع حيوانات التجربة (F_2b , F_2a , F_1a) تم اختبارهـــا مــن حيث خصائصها الغير طبيعية عند الميلاد حيث يتم تسجيل هذه الملاحظـــات يوميا (عدد الأحياء خاصة عند اليوم ٢١،١٢،٤،١) كذلـــك وزن الأفـــراد خاصة في اليوم الحادي و العشرون من الرضاعة ومنها يحسب :

دليل الحياة عند الميلاد (Life birth index) =
عدد الأحياء المولودة حية ÷ العدد الكلى للحيوانات المولودة × ١٠٠

دليل الحياة بعد ٢٤ ساعة من الميلاد (24-hr survival) =
عدد الأحياء باليوم الأول للرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولودة حية ×١٠٠

دليل الحياة بعد ٤ يوم من الميلاد (4-days survival) =
عدد الأحياء باليوم الرابع للرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولود حية ×١٠٠

دليل الحياة بعد ١٢ يوم من الميلاد (24-days survival) =
عدد الأحياء المولودة باليوم الثاني عشر ÷ عدد الحيوانات المولودة حية ×١٠٠

دليل الحياة بعد ٢١ من الميلاد (21-days survival) =
عدد الأحياء المولودة بعد ٢١ لرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولود حية × ١٠٠

وبعد الفطام لصغار الجيل الثاني (2 nd litter) أي بعد ٣٣ أسبوع تذبـــح عشرة ذكور وعشرة إناث من آباء الجيل الأول بكـــل مجموعـــة و تســـجل الملاحظات للمسببات المرضية حيث توزن الأعضاء البطنية والغدد الصمـــاء والغدد الجنسية وحساب نسبة كل منها لوزن المخ والجسم كذلك يتم فحـــص وتثبيت (Fixing) للجـــهاز العصبـــي المركـــزي و المحيطـــي و (visera) الصدرية والبطنية وفحص أنسجة خمسة ذكور و خمسة إنـــاث نسـيجيا و ميكروسكوبيا /مجموعة و مقارنتها بالكونترول للتركيزات الأعلـــى فـــالأقل وهكذا لتسهيل الفحص وهكذا أيضا مع آباء الجيل الأول والثاني ثـــم تجـــدول النتائج متضمنة وزن الآباء و الأعضاء الداخلية ومعـــدل إســتهلاك الغـــذاء ونسبة الموت بالآباء وفترة الحمل وقياس الدلائل السابقة لتقيم الضرر النـــاتج من المعاملة حالة وجوده .

الباب السابع

السموم والملوثات البيئية المطفرة
و تكوين الطفرات (التطفر)

تكوين الطفرات :التطفر (Mutagenesis)

تعتبر المعلومات عن علم الوراثة والعوامل الوراثية قديمة منذ الأزل بالرغم من عدم تدوين أي معرفة علمية عنها إلا حديثا ، فأكتشافات العالم مندل Mendel في النصف الثاني من القرن التاسع عشر (١٨٢٢-١٨٨٤) لم تستحوذ علي الإنتباه وأعيد اكتشافها مرة أخرى بواسطة كل من العالمان De Vries ، Correns بالإضافة إلي العالم Tscermark كل علي حدة عام ١٩٠٠. فالعوامل الوراثية التي أكتشفها مندل قد أسماها De Vries "جينات" ، لذا يرجع الفضل إلي De Vries فهو يعتبر أول من اقترح اصطلاح طفوات (Mutations) وذلك في نظريته المسماة بالنظرية الطفرية .Mutation Theory) (1901 وعليه فقد وضع حجر الأساس لعلم السمية الوراثية (Genetic Toxicology) .

ومنذ ذلك الوقت أصبح واضحا أن ثبات الجينات ليس حقيقة مسلم بها ، بل أن التغيرات الدائمة يمكن أن تحدث في المادة الوراثية، وعليه يطلق علي الجين الجديد (Mutant) بينما العملية أو الخطوات التي سبقت تكوينه يطلق عليها الطفرات (Mutations) .

وتبعا لنظرية الطفرات السابق ذكرها والتجارب العديدة التي قام بها De Vries علي ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* تتابعت الإكتشافات وأظهر العالم Thomas Hunt Morgan ومساعدوه أن الجينات تتواجد علي الكروموسومات هذا وقد أصبح العالم Muller أول من عمل علي إحداث الطفرات بواسطة التجارب ، وذلك باستخدام أشعة اكس علي حشرة الدروسوفيلا .

كذلك فإن إكتشاف التركيب الثلاثي الأبعاد وحمض الديزوكسي نيوكليك (DNA- Three- dimensional structure) بواسطة العالمان Crick & Watson 1953 الذي أدخل الوراثة الجزيئية عصرها الذهبي حيث عرف تركيب الحمض النووي ديزوكسي نيوكليك (DNA) وتكراره والكود الوراثي وتكوين البروتين بالإضافة إلي حدوث الطفرات وأصبح واضحا أن الانتخاب الطبيعي والتطور كلها تتواجد في جزئ الحمض الذي يمكنه تكرار أو تغيير نفسه عن طريق الطفرات (Mutations) .

وقد بات واضحا في نهاية الستينات أن الأفراد المعرضة لكثير من المواد المحدثة للطفرات والتي تسبب تغيرات وراثية تنتقل إلي الجيل التالي، هذا بالإضافة إلي أن حوالي ٦٠-٩٠% من المواد الكيماوية المسببة للسرطان : المسرطنة (Carcinogenic) هي أيضا مسببة للطفرات ، وعليه فإن عملية تكوين الطفرات (Mutagenesis) يطلق عليها أحيانا السمية الوراثية (Genetic Toxicology) أصبحت ركنا هاما في أبحاث السموم .

وبالرغم من الطفرات ينظر إليها من الجانب السيئ ، إلا أنه يرجع إليها الفضل في تطور الكائنات الحية والوصول بها إلي ما هي عليه الآن وإلا ظلت هذه الكائنات علي حالتها البدائية .

وتحدث الطفرات إما في الخلايا الجسمية (Somatic cells) أو في الخلايا التناسلية (Reproductive cells) فإذا حدثت مثل هذه الطفرات في الخلايا الجسمية أدي ذلك إلي تكوين السرطان في البالغين من الأفراد ، بينما إذا حدث في الأجنة قد يؤدي ذلك إلي إحداث تأثيرات تشوهيه (Teratogenic effects) ، بمعني أنها لا تتوارث مع توالي الأجيال .

أما الطفرات التي تحدث في الخلايا التناسلية فهذه تنتقل إلي الجيل التالي للأفراد الذي حدث معها مثل هذه الطفرات ، وتؤدي إلي الموت أو إلي حدوث أمراض وراثية .

وفي حالة حدوث طفرات متنحية (Recessive mutations) فإنها تنتقل إلي عديد من الأجيال قبل أن تظهر أي تأثير لوجودها .

يوجد العديد من المواد الكيماوية و الملوثات البيئية في البيئة المحيطة بالكائن الحي تعمل علي إحداث الطفرات في الخلية التي قد تكون علي مستوي الأصول (Bases) ، أو في تركيب جينات الكائن الحي ، أو علي مستوى الكروموسومات أو حتى في المجموع الجيني بأكمله ، بمعنى أخر عندما تتغير مكونات الصفات والعوامل الوراثية بغير المتوقع أو التي لا تكون مقصود توجيهها يطلق الاصطلاح طفرة (Mutation) فيجمع هذا الاصطلاح كل التغيرات في الصفات الوراثية سواء أكانت تغيرات كمية (Quantitative) أو تغيرات كيفية (Qualitative) في بعض الجينات أو في تكوين المجموعة الأحادية من الكروموسومات وما عليها من جينات

(Genome) ويعرف هذا الاصطلاح بأنه دراســـة الطفـرات أو أي مــن التغيرات الموروثة وذلك في مادة الوراثة الموجودة في الكائن الحي ، فالتغير هذا قد يكون كيميائيا في الجين فتتبدل وظيفته ، أو قد يكـــون التغيــير فــي الكروموسوم نفســـه ، بمعنــي أخــر فــإن إصطــلاح تكويــن الطفــرات (Mutagenesis) يعني العلم الذي يعمل علي إكتشاف الطفرات وإجراء البحوث لمعرفة ميكانيكية حدوث الضرر في مــــادة حمــض الديزوكســي نيوكليــك (DNA) و مقدرة الخلية علي إصلاح مثل هذا الضرر بالإضافة إلي تحليـــل التأثيرات البيولوجية علي مستوي الخلية أو العضو نتيجة للتغيرات والضـــرر الذي حدث في مادة الحمض النووي .

وبالرغم من أن الطفرات قد تحدث في أي مكان من تكوين الكائن الحـــي كما سبق ذكره ، إلا أن ما يسعى إليه البيولوجيون هو ما يحدث في كل مـــن الحيوانات المنوية والبويضات والتي تنتقل إلي الأجيال التالية .

وعندما تحدث الطفرة فلا يمكن أن تعود الحالة إلي الوضع الطبيعي هــذا بالإضافة لأن معظم الطفرات التي تحدث تؤدي إلي خلل في وظيفة الجين.

كذلك فإن حدوث الطفرات قد يكون تلقائيـــا أو تحــت تــأثير عوامــل خارجية مثل الحرارة والملوثات الكيماوية (Chemical pollutants) والتي مــن بينها مبيدات الآفات (Pesticides) ، كذلك الأشعة الفوق بنفسجية والإشعاع .

كل هذا أدي إلي ارتفاع نسبة حدوث الطفرات فــــي الكائنـــات الحيــة وازدادت نسبة الإصابة بالأمراض السرطانية والوراثية الأخرى ممـــا حـــدي بالعاملين في مجال السمية بالإتجاه لدراسة المواد المختلفة التي يتعرض لـــها الكائن الحي والتي تتسبب في تشجيع ظهور مثــــل هـــذه الأمـــراض ، وزاد الاهتمام بإجراء الأبحاث ودراسة هذا الفرع من علم السمية الوراثية .

أما المادة السامة الوراثية (Genetic poison) فإنها تؤثر علي تكوين الخلايـا الجاميطية (Gametogenic) لتقلل أو تخفض عدد الجاميطـــات الناتجــة، أو تعمل علي التغيير بشكل ضار للمادة الوراثية في الجاميطات فتسبب حـــدوث الطفرات التي تسبب موت الزيجوت في مقتبل تكوينه ، بالإضافة إلي عمـــل تغييرات حادة في الشكل الأساسي لطبيعة المظهر الخـــارجي المعـبر عــن التركيب الجيني (Phenotype) للكائن الحي .

وعادة نجد أن تأثير السموم الوراثية ينعكس كميا علي درجات الخصوبة سواء أكانت علي مستوى الخصوبة (Fertility) أو غزارة الإنتاج (Fecundity) فالإصطلاح الأخير غزارة الإنتاج (Fecundity) هو مرادف للتزايد (Prolificacy) حيث أن عدد البيض الملقح الذي تضعه الأنثى هو العامل المحدد، وغالبا يعبر عن هذه الصفة بكمية البيض الناتج لكل مدة زمنية بينما الخصوبة (Fertility) هي المقدرة علي إنتاج أحياء صغار، ويمكن التعبير عنها بعدد البيض الذي يفقس أو عدد البذور التي تنبت أو ....

وقوة التحمل أو صفة المقاومة لمركب سام ما أو لمبيد ما في سلالة ما لا ينتج عن حدوث طفرة في المجموع بل أن المادة الكيماوية التي تعرض لها الأفراد تعمل علي إزالة أو موت الأفراد الحساسة .

وعليه مع توالي الأجيال تزداد نسبة الأفراد التي تحمل صفة المقاومة) (Resistance. بمعني أن الانتخاب يعمل ويؤثر علي مستوى الأفراد التي لها طبيعة مظهر خارجي معبر عن التركيب الجيني (Phenotype) لتحديد آباء الأجيال التالية وتكون النتيجة هي الضغط الانتخابي علي التكوين الوراثي المكون للعشيرة .

وإذا كانت المادة السامة تؤثر تأثيرا مباشرا علي الخلايا الجرثومية (Germinal cells) فهنا لابد من أن نميز بين تأثير المواد التي قد تحدث تسمم خلوي (Cytotoxic) أو وقف النمو الخلوي (Cytostatic) أو قد يكون محدثا للطفرة : مطفر(Mutagenic) .

وكثير من المواد التي تسبب التسمم الخلوي تعمل علي قتل الخلايا بإحداث تأثيرات مختلفة وغير متخصصة كنقص الأكسجين (Anoxia) أو تجمع في البروتين أو العمل علي زيادة نفاذية أغشية الخلايا.

وعند حدوث الموت الفجائي للخلية بواسطة الصدمة الحرارية أو مواد تثبيت الخلايا (Fixative). فلا يحدث تغيير في تركيب الخلية يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي ، بل يحتاج الأمر إلي المجهر الإلكتروني .

أما الموت البطيء للخلية فيكون مصحوبا بتغيرات في مظهر النواة يسمي بتكتل النواة (Pyknosis) حيث تتجمع الخيوط الكروماتينية في هيئة كتلة

متجمدة لا شكل لها ، أو قد يحدث نفاذ للصبغات التي تعمل علي صبغ السيتوبلازم ، و قد كانت عادة لا تنفذ خلال جدار الخلية بل تتركز في فجوات حولها .

ويمكن التعرف علي حدوث التغيير أو النشاط الطفري باستخدام أحد التجارب التالية:

١-الاختبار الوراثي الخلوي (Cytogenetic Test) :

حيث تعامل خلايا الثدييات ، سواء أكانت في الكائن الحي (In-vivo) أو في مزرعة خلوية خارج الجسم (In-vitro) بالمادة المراد اختبارها وعند وقت مناسب في الانقسام المباشر(Mitosis) تعامل الخلايا بواسطة مادة الكوليتشيسين (Colchicine) حيث تنفصل الكروسومات وبالتالي يمكن الكشف عليها (Karyo typed) والبحث عن أي كسر أو انتقال أو حدوث أي أشكال غير منتظمة بالكروموسومات .

٢-إختبار العائل الوسيط (Host Mediated Test):

حيث يمكن حقن كائنات حية دقيقة في العائل الثديي، والذي غالبا ما يكون فأر ثم يعطى العائل المادة المراد دراسة تأثيرها ثم بعدها يمكن إستعادة الكائنات الحية الدقيقة من العائل أو من مزرعة الخلايا وتختبر فيها أي تغيرات في نمط نموها ، هذا بالإضافة إلي إمكان تحديد (Karyogram) أو التوزيع النمطي للكروموسومات في الكائنات الدقيقة.

٣-اختبار سيادة الموت (The Dominant Lethal Test) :

وهنا تحقن ذكور الفئران مرة واحدة بالمادة المراد اختيار تأثيرها ثم تترك هذه الذكور لتلقيح الإناث الطبيعية أسبوعيا ولمدة ثماني أسابيع ، بعد هذه الفترة تذبح الإناث بعد مرور ثلاثة عشر يوما من الحمل ويجري عد الأجنة الحية والميتة وتلك التي امتصت داخل الرحم .

ويشير عدد الأجنة التي امتصت أو عدد الأجنة الميتة إلي حدوث تغيرات طفرية.

وفي مثل هذا الاختبار لابد لنا أن نصيغ ثلاثة إفتراضات :

- أن المادة المختبرة لفعلها الطفري لابد وأن تكون قد أضرت بـالحمض النووى وليس في الحيوانات الميتة أو خلايا المنية (Spermatozoa)
- أنه لم يحدث إنتقال للمادة المختبرة إلي الإناث الملقحة بأي حال من الأحوال متضمنا ذلك السائل المنوي.
- جميع الأجنة الميتة داخل رحم الأم يكون مرجعها إلي التغيير الطفـوي وليس إلي أي فعل مميت أخر . وهنا يمكـن الإعـتراض علـي هـذا الافتراض حيث أنه أنكر حدوث الموت لأسباب أخري مثل سوء تغذيـة الأم أو مرضها أو انتقال المادة السامة المختبرة خلال السائل المنـوي أو خلال البول أو البراز أو حتى هواء الزفير. كذلـك يعـاب علـي هـذه الطريقة من الاختبار أنها تجري فقط علي ذكور الحيوانات دون إناثها.

إحداث الطفرات (Induction of Mutations) :

تحدث الطفرات تلقائيا ، بل وأيضا يمكن إحداثـها بواسـطة العوامـل الطبيعية والكيماوية . وقد كان نتيجة للعدد والكم المتزايد من المواد الكيماويـة التي أضيفت إلي البيئة الأمر الذي أدي إلي إزدياد الضغط الطفري والذي مـا هو إلا مساهمة في إنتاج جاميطات مطفرة ، سواء أكانت في الأباء أو أمـهات الجيل الواحد. وهنا يجب أن نتذكر أنه حتى الأن لم تثبت علاقة بيـن وجـود مرض وراثي في إنسان ما وبين وجود طفرات في جاميطاته نتيجة تعرضـه للتأثير الكيماوي أو الطبيعي .

لكن يجب ألا يغفل دور الضغط الطفري ، حيث توجـد كيماويـات ذات مقدرة علي إحداث الطفرات في جاميطات أنواع أخري من الكائنات الحيـة، مما قد يشير إلي إمكانية حدوثها في الإنسان .

وتتوقف أهمية الضغط الطفري بدرجة عالية علي وقت حدوث العوامـل المؤثرة في إحداث الطفرة، والمثل علي ذلك هو ازديـاد حـدوث أعـراض مرض (Down's Syndroms) في أطفال كبار الأمهات ، بينما نادرا ما تحـدث أعراض هذا المرض في أطفال الأمهات تحت سن ٢٥ عاما بينمـا أطفـال الأمهات اللاتي تزيد أعمارهن عن ٤٠ سنة فأكثر فإن نسـبة ظـهور هـذه الأعراض تصل إلي ١% .

وعادة يصعب تحديد كمية الطفرات التي تحدث نتيجة لصغر التغـيرات التي غالبا لا تلاحظ . ومع هذا فقد أمكن تقدير معدل حدوث الطفـــرات فـــي جاميطات الإنسان لكل ١٠٠٠ أنثى وذكر كما يلي :

٢٨ طفرات لصفة الألبينو (Albinism).

٣٢ طفرات لسيولة الدم (Hemophilia).

٤٢ طفرات لصفة قصر القامة :القزم (Dwarfism).

٣٠ طفرات التهاب المخ الدقيقة (Microencephaly).

أنواع الطفرات (Types of Mutations) :

١-الطفرة الجينية (Gene Mutation : Single Point) :

تغيرات صغيرة تحدث في الحمض النووى(DNA) علي مستوي الأســس أو الأصول(Bases) والجينات ولا يمكن تمييزها بواسطة المجـــهر الضوئـــي وحدوثها قد يكون في توالي الأصول النيتروجينية الناتج عن الاســتبدال فـــي زوج الأصول (Base-Pair) أو قد يكون نتيجة لإضافة أو حذف الأصول .

١-١-الإستبدال في زوج الأصول (Base-Pair-Substitutions) :

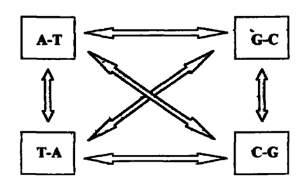
يعني هذا أن واحدا أو أكثر من الأصول الموجودة في الحمض النووي : حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) يتم استبدالهم بأصول أخري وفي هـــذا المجال يمكن التعرف علي نوعين من هذا الاستبدال:

- **الانتقال (Transition) :**

ويتم في هذا النوع من الاستبدال بأن :

يحل محل البيورينات : كالأدينين (Adenine :A) و الجوانين (Guanine: G) بيورينات أخري مختلفة عنهما

أو قد يحل محل البريميدينات (Pyrimidines) كالسيتوزين (Cytosine : C) و الثايمين (Thymine :T) بريميدينات أخري ، كما و مبين بالرسم :



(Transition) الإنتقـــال
(Transversion) الإنعكاس

شكل رقم (٧-١) : كيفية إستبدال الأصول (الإنتقال و الإنعكاس)

- الانعكاس (Transversion) :

وفي هذا النوع من الطفرة الجينية (Gene Mutation) نجـــد أنـــه يتـــم إستبدال البيورينات بالبريميدينات أو قد يحدث العكس وذلـــك مثـــل اســـتبدال الأدينين بالسيتوسين أو إستبدال الجوانين بالسيتوسين .

وتشتمل الميكانيكية الجزئية (Molecular Mechanism) في تغيير الأصـــول علي ما يلي :

١. اندماج مماكنات الأصول (Incorporation of Base Analogs) :

أثناء تكرار الحمض النووى قد تتنافس مماكنات الأصول مـــع الأصـــول والأصول الأساسية [الثيمين (Thymine: T) والجوانين (Guanine :G) والأدنيـــن (Adenine :A) والسيتوسين (Cytosine: C) وذلك علي هـــذه المواقـــع الأصليـــة وبينما تكون هذه الأصـــول الأصليـــة الأدينيـــن و الثيميـــن و الجوانيـــن و السيتوسين ثابتة في تكوينها الكيميائي نجد أن المماكنات تكون غير مســـتقرة وخاصة في مواقع تلامسها مع الشق المكمل لها ، والمثال علـــي ذلـــك هـــو مركب ٥-برومو يوراسيل (5-bromouracil : 5-BU) و الذي يرتبط بســـهولة مع الحمض النووي بدلا من الثيمين(Thymine) وخاصة عند تكرار الحمـــض

ومع قلة وجود الثيمين الحر، وبذلك يقوم المركب ٥-برومو يوراسيل (5-BU) بدور هام نمطي في تكوين ما يسمي (Watson-Crick-base-pair) . وهكذا يرتبط بالأدنين (A) مثلما يفعل الثيمين (T) ولا يلبث أن يتغير المركب ٥-برومو يوراسيل من حالة الكيتونيه (Keto state) إلي الحالة الإينوليه (Enol state) وتسمي هذه الحالة (Keto-Enol-Tautomerism) بعدها لا يرتبط بالأدنين بل بالجوانين(G) كما يبين الرسم السابق :

فإذا تلازم هذا الانتقال من حالة الكيتو (Keto) إلي حالة الإينول (Enol) في نفس وقت تكرار الحمض النووي بالضبط فنجد أن الجوانين يرتبط مع قاعدته المكملة له مثل السيتوسين مثلا ، بمعني أخر الانتقال من حالة (A-T base-pair) إلي حالة (G-C base pair) وذلك في خيوط حمض الديزوكسى نيوكليك . وهكذا نجد أن ارتباط مركب ٥- يوراسيل كما ذكرنا تصبح خطوة يطلق عليها ما قبل التطفر (Pre mutagenic mutation) وهي طفرة مثبتة ودائمة (Mutation fixation) ، وذلك بعد حدوث إنتاج أو تكرار الحمض النووي مرتين متتاليتين ، وتصبح إحدى الخليتين الناتجتين : خلية الإبنة (Daughter cell) وقد اكتسبت صفة طفرة الموقع أو النقطة (Point mutation) والتي لا يستطيع الحمض النووي إصلاحها بعد ذلك .

أما مادة أخري ٢-أمينو فيورين (2-aminofurine) فيؤدي ارتباطها مع قواعد أخري بدلا من الأدنين إلي حدوث الطفرات .

٢-التغيرات الكيميائية في الأصول (Chemical changes in (normal) bases) :

يمكن تغيير أصول الحمض النووى باستخدام مادة هيدروكسيل أمين (Hydroxylamine) أو باستعمال حمض النيتريك مع الأدنين يحدث له نزع مجموع الأمين (Deamination : $-NH_2$) ليحل محلها مجموعة الأيدروكسيل (-OH) ليتكون هيبوزانثين (Hypoxanthine) .

وعند تكرار الحمض النووي فان المادة المتكونة هيبوزانثين (Hypoxanthine) تسلك مسلك مشابها للجوانين وعليه سوف يرتبط بالسيتوزين الذي يرتبط بدوره بالجوانين عند تكرار الحمض النووي التالي ، بمعني حدوث انتقال (Transition) هنا أيضا من الأصل الزوجي أدينين- ثيميدين (A-T) إلي جوانيدين - سيتوسين (G-C) .

كذلك فإن المعاملة بحمض النيتريك تحول السيتوسين (Cytosine) إلي أصل يوراسيل (Uracil) في الحمض النووي ، ويرتبط اليوراسيل بالأدنين وعليه يعطي مثالا من الإنتقال من الأصل الزوجي سيتوسين – جوانيدين (C-G) إلي القاعدة الزوجية ثيمين – أدينين (T-A) .

أما مادة الهيدروكسيل أمين (Hydroxyl amine) فهي تتفاعل فقط مع البريميدينات (Pyrimidines) الخاصة بالحمض النووي فهي تهاجم مجموعة الأمين ($-NH_2$) في السيتوسين (Cytosine) وتتحول إلي مجموعة (=N-OH) وعليه فهذا الأصل المعدل ن ٤-هيدروكسي سيستين (N_4-hydroxy cytsine) ترتبط بالأدنين مؤدياً إلي انتقال الأصل سيتوسين –جوانيدين (C-G) إلي الأصل ثيمين – أدينين (T-A) .

٣-إرتباط المواد الكيماوية بالأصول : ألكلة الأصول (Binding of chemicals to bases (Alkylation of bases)):

يمكن لعملية ألكلة الأصول أو القواعد أن تحل محل الأصل التزاوجي (Base pair) فالمواد الكيماوية المؤلكلة تمثل أكبر مجموعات المواد التي تسبب الطفرات ، وتتمثل مثل هذه المواد في غاز الخردل (Mustard gas) وحمض داى–ميثيل سلفونيك (Dimethyl sulfonic acid) وحمض داى إيثيل سلفونيك (Diethyl sulfonic acid) و حمض إيثيل إيثان سلفونيك (Ethyl ethane sulfonic acid : EMS) وحمض ميثيل ميثان سلفونيك(Methyl methane sulfonic acid : MMS) و ن -ميثيل ن–نيترو– ن - نيتروز جوانيدين (N-methyl-N-nitro-N-nitrose Guanidine :NMNNG) هذا بالإضافة إلي الإيبوكسيدات (Epoxides) .

و هذه المواد المؤدية إلي حدوث الطفرات تعمل عادة علي ألكلة (N_7) في الجوانين وإلي حد ما عند المركز (N_3) في الأدنين ومركز (O_6) في الجوانين يبين عملية الألكله بمجموعة إيثيل(Ethylation) الجوانين عند المركز ٦ بواسطة : حمض إيثيل إيثان سلفونيك (EMS) ، ونتيجة لذلك فإن الجوانين المؤلكل يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين (Cytosine) .

كذلك فإن غاز الخردل يعمل علي ألكلة الجوانين وعليه فلا يرتبط كلية مع نظيره الخاص السيتوسين ولكن يرتبط مع الثيمين فعند تكرار الحمض

النووي فإن الثيمين ترتبط مع الأدينين ويحدث الإنتقـال (Transition) مـن جوانين-سيتوسين (G-C) إلي أدينين-ثيمين (A-T) .
هذا بالإضافة إلي إمكان إحداث الطفرات باستخدام كثير من المواد التـي ترتبط مع أصول الحمض النووي مكونة ما يعـرف باسـم(Bulky Adducts) وخير مادة تعمل هذا هي المواد الهيدروكربونية الآروماتية العضوية عديـدة الحلقات (Poly cyclic Aromatic Hydrocarbon : PAH) .

٤-تلقائية تغيير : تحور الأصول (Spontaneous base modification) :
بالرغم من الثبات الكيماوي للأصول في الحمض النـووي ، إلا أنـه يمكن تحت ظروف فسيولوجية معينة حدوث تغييرات تلقائية. وبالمقارنة مع المشابه الكيتو اينولي (Keto-enol-tautomerism) التي تحدث مع المركـب ٥-برومو يوراسيل (5-bromouracil : 5-BU) والذي يكون الإنتقال فيه من الأصول أدينين - ثيمين(A-T) إلي جوانين-سيتوسين (G-C) ويكون من المحتمـل أن تتكون قاعدة حرة (Base-fair) بين الجوانين (G) واينول الثيميـن (Enol-T) أو بين الأدينين (A) وإيمينو السيتوسين(Imino-C) محدثا بذلك إنتقال انعكاسي من الثيمين-أدينين (T-A) إلي السيتوسين-جوانين(C-G) والعكس من السيتوسـين-جوانين(C-G) إلي الثيمين-أدينين (T-A) كما يبين الشكل التالي رقم (٧-٢):

شكل رقم (٧-٢): تلقائية تعديل (تغير أو تحور) الأصول

كذلك بالإضافة إلي عملية إزالة الأمين (Deamination) التي تحدث بواسـطة حمض النيتريك قد يحدث إزالة للأمين تلقائية للمركب سيتوسين(C) وذلـك في صورة (U) وعليه يتكون (U-A base fair) ويحدث الفقد التلقائي لقواعـد البيريميدين والبيورين (Purine & Pyrimidine bases) ويكون سببا في حـدوث الطفرات وتكسر خيوط الحمض النووي .

١-٢-إضافة وحذف الأصول (Addition and deletion of bases) :

وهي طريقة أخري من طرق حدوث الطفرات ، حيث نجد أن الأصـول إما أن تحذف أو تضاف بين قاعدتين ، وقد تحدث عمليـة الحـذف تلقائيـا للقاعدة عند تكرار الحمض النووي أو قد تحدث بواسـطة عمليـة حـدوث الطفرات (Mutagenesis) .

هذا بالإضافة إلي أن عمليتي الحذف أو الإضافة قد تحدث أثناء إصـلاح الضرر في الحمض النووي الذي يلحق به ، كل هذا يعمل علي تغييرات فـي المادة الوراثية من نقطة حدوث الطفرة إلي باقي التسلسـل ، وتعـرف هـذه الطفرات باسم (Frame shift mutations).

وحدوث حذف أو إضافة الأصول ليس هو الغاية الوحيـدة بـل يتعـدى حدوثها إلي توابع خطيرة للجين أكثر من أنها مجرد عملية إحـلال للقواعـد والأسس فقط (Base-pair-substitution) .

فمثلا لو حدث إحلال لواحد فقط من الشفرات (Codon) فـإن تغيـيرات الحذف أو تغييرات الإضافة تتوالي مع كل الشفرات التي تتبع مكان حـدوث الطفرة (Site of mutation) وذلك لأن حذف الأصول يؤدي إلي اشتراك أسـاس الشفرة التالية مع الشفرة الجديدة المتكونة في الأصول الأساسية مـع الشـفرة التالية ، مثل هذه الطفرات تؤدي عادة إلي تغير في البروتينات وأحيانا تصـل إلي أن تكوين بروتينات غير نشطة ، وتتصف المركبات التي تحدث بها مثـل هذه الطفرة (Frame shift mutation) بكبر حجم جزيئاتها.

ونتيجة لحدوث هذه الطفرة يصاب الكائن الحي بمرض يطلـق عليـه فينيل كيتون يوريا (Phenyl keton urea) بسبب الاضطراب الذي يحدث في إيض الحمض الأميني فينيل آلانين (Phenyl alanine) حيث يحدث عدم نشـاط أو غياب الأنزيم الذي يحوله في الأفراد الطبيعية إلي التيروسين (Tyrosine)

فعند غياب هذا الأنزيم تتراكم كمية كبيرة من حمض الفينيل آلانين وحمض الفينيل بيروفيك (Phenyl pyruvic) في أجسام الأطفال ، وهذا يؤدي بدوره إلي اختلال قاس في الجهاز العصبي المركزي .

٢-شذوذ التركيب الكروموسومي (Structural Chromosome Aberrations) :

تكون التغيرات في تركيب الكروموسومات جوهرية ويمكن رؤيتها بوضوح تحت المجهر الضوئي ويطلق علي المركبات التي تحدث هذا التغيير الجوهري في تركيب الكروموسومات إصطلاح (Clastogenes) .

وتنشأ هذه الحالة لحدوث كسور بالكروموسومات أو حذف أو تغيير بموضعها ثم إعادة ترتيب مخالف أثناء أداء الخلية لوظائفها الحيوية ومعظم الحالات يكون التداخل مع حمض الديزكسي نيوكليك ضروري لإنتاج تأثير ضار بالكروموسوم (Clastogeneic effect=Chromosome damaging).

ويعرف الشذوذ الكروموسومي(Chromosome Aberration) عند حدوث كسور في الكروموسومات فإن الأجزاء المكسورة والتي تحمل المعلومات والصفات الوراثية تلتحم ثانية مع نفس باقي الكروموسوم ولكن تكون في مكان مخالف لما كان عليه أو قد يتحد مع كروموسوم آخر مختلف وفي أحيان كثيرة يفقد هذا الجزء المنكسر بما عليه من معلومات وراثية أو علي العكس قد يكون متواجد بكثرة (Presenting excess).وعليه فإن كثير من أجزاء الكروموسومات المنكسرة تسبب موت الخلية. وجدير بالذكر فان حدوث الكسور في الكروسومات وإعادة التصاقها نظرا للزوجتها تمر دون ملاحظة وتظل الخلية تمارس نشاطها الحيوي حتي يحين وقت حدوث انقسام الخلية التالي والأجزاء المنكسرة قد تحتوي علي الجسم المركزي : السنترومير) (Centromeres أو قد تكون عديمته فإذا كان الجزء المكسور لامركزي) (Acentric فلا تستطيع الخلية نقله مع الخيوط الوراثية (Tubilin fibers) وعليه تفقد بعض الجينات التي تكون ضرورية لحياة الخلية أما إذا التحم جزأين من الأجزاء المكسورة من كروموسومين والمحتوية كل منها علي السنترومير فإنها تكون كروموسومات ثنائية (Bicentric) وهي تؤدي إلي موت الخلية .

وصفة شذوذ الكروموسومات تنقسم بدورها إلي نوعين :

- نوع الصبغيات : الكروماتيد (Chromatid type) :

وفيه نجد أن أحد الكروماتيدين هو الذي يحدث به الكسر فقط

- نوع الكروموسوم (Chromosome type) :

فنجد أن الكسور تحدث في كلا الكروماتيدين للكروموسوم الواحد.

٣-الشـــذوذ العـــددي الكروموســـومي (Numerical Chromosomal Aberrations : Genome Chromosome)

وهي تشوهات (Abnormalities) تحدث في عدد الكروموسومات ويطلـــق علي المواد الكيماوية المحدثة له Aneugenes) . أما الاصطلاح (Euploidy) فيشير إلي تعدد في المجموعة الكاملة من الكروموسومات الأحاديـــة = n) (Mono ploid or Haploid بينما بينما يطلق الاصطلاح (Aneuploidy) إذا حــدث التغير العددي في بعض الكروموسومات فقط بينما لم يتغير العدد الإجمـــالي للكروموسومات ويكون نتيجة فقد الكروموسوم الذي حدث به الضرر أثنـــاء انقسام الخلية أو نتيجة للتوزيع غير المتوازن (Nondisfunction) للكرومـــاتيدات في الخليتين الإبنه (Daughter cells) أثناء انقسام الخلية.

وتحت الظروف العادية فإن زوج الكروموســـوم ينفصـــل أثنـــاء عمليـــة الانقسام الاختزالي بحيث تحصـــل كـــل خليـــة ابنـــة علـــي نصـــف عـــدد كروموسومات الخلية الأم . فإذا إتجه فرعي زوج الكروموسوم إلـــي نفـــس الخلية فإنها ستحصل علي ٢٤ كروموسوم بدلا من ٢٣ كروموسوم العاديـــة وتكون مشيجة:منسل البويضة(Gamete) الناتجة بعد التلقيح قد حصلت علـــي ٤٧ وهو المجموع الكلي للكروموسومات بالرغم مـــن أن الميكانيكيـــة التـــي تسبب حالة(Aneuploidy) في كل من الإنقسام المباشر وغـــير المباشـــر فـــي الخلايا قد تكون مختلفة إلا أنه علي الأقل في إحدي الحالتين تحـــدث نتيجـــة خطأ في ميكانيكية انقسام الخلية .

والمثبطات المعروفة جيدا والمؤثرة علي الخيوط المغزلية للنواة و هـــذه المركبات مطفرات قوية هي :

- الكولينتشيسيين (Colchicine)
- الفينبلاستين (Vinblastine)
- الفينكريستين (Vincristine)
- مركب التاكسول (Taxol)

وتحدث ظاهرة (Aneuploidy) في الإنســان بدرجــة عاليــة نتيجــة العوامل البيئية المختلفة ويقدر عدد الأطفال حديثي الولادة التي تحــدث بــهم هذه الظاهرة بحوالي ٠,٥% بســـبب الكروموســومات : ١٣ ، ١٨ ، ٢١ بالإضافة إلي كروموسومات الجنس . وعادة يظهر الأفراد الحاملين لمثل هذه الطفرة (Genome Mutations) نقص أو ضعف فـــي نســبة الذكــاء والبنيــة الجسمانية والسلوك.

٣-تحول الطفرة لتغير البروتين Conversion of mutations to altered protein

حيث يتم إستمرار تخليق البروتين علي خطوتين أساسيتين الأولي منـــها عبارة عن تسلسل الشفرات في أحد خيطي حمض الديزوكسى نيوكليك والتـــي تنسخ علي حمض الريبونيوكليك الحامل (mRNA) الأحادي الخيط فيحدث فك شـــفرات المعلومـــات المحملـــة إلـــي الريبوســـومات(Ribosomes) وبالتالي تترجم إلي حمض أميني وفي نفس الوقت ترتبط الأحماض الأمينيـــة ببعضها مكونة البروتين.

فلو فرضنا إنتقال جوانين-سيتوسين (G–C) إلي أدينين-ثيمين (A-T) في الحمض النووى (DNA) و إنتسخ هذا التغيير إلي حمـــض الريبونيوكليـــك (RNA) نجد أن حمض الريبونيوكليك الحامل الأحـــادي الخيـــط (mRNA) يحتوي علي شفرة سيتوسين أدينين يوراسيل (C A U) بـــدلا مـــن الشـــفرة سيتوسين جوانين يوراسيل (C G U) وعليه ترتبط هـــذه الشـــفرة سيتوســـين أدينين يوراسيل (C A U) المحمولة علـــي حمـــض الريبونيوكليـــك الحـــامل الأحادي الخيط (mRNA) بالـــحمض الريبونيوكليك (RNA) المنقول والـــذي يحمل جوانين ثيمين أدينين (G T A) كمضاد للشفرة . وهذه الشـــفرة (CAU) هستيدين (Histidine : His) بدلا من أرجنين (Argnine : Arg) وتتكون الطفـــرة التي تتغير من شكل أو هيئة البروتين (Configuration) ونتيجة لذلك تتغـــير وتتبدل الوظيفة الإنزيمية للبروتين .

٤- إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA Repair) :

يمكن إعتبار جميع التغيرات التي تحدث في حمض الديزوكسي نيوكليـــك أنها طفرات شديدة وقوية وقد يؤدي بعض هذه التغييرات إلي موت الخليـــة أو

أنها تفقد مقدرتها علي الانقسام ، وأيضا قد تؤدي إلي حدوث الأورام الضـارة بجسم الكائن الحي الذي يحتويها هذا علما بأن ليس كـل الأحـداث الشـاذة والضارة التي تحدث يمكن معرفتها نظرا لاحتواء الحمض النووي ديزوكسي نيوكليك علي ميكانيكيات إصلاحية للتغيرات التي تحدث فيه .

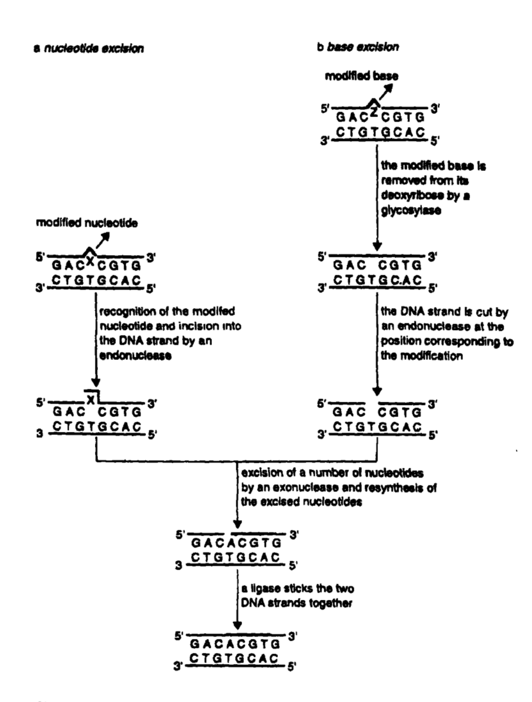
وقد يحدث هذا إما عن طريق نظم لا تترك أخطـاء أو عـن طريـق إحداث طفرات ، فالتغيرات التي تحدث في الحمض نتيجة الطفـرات والتـي تؤدى إلي تغييره في شفرة DNA بواسطة عملية الألكلة يمكن إصلاحه بـدون أي أخطاء وذلك عـن طريـق إعـادة بنـاء الإنزيمـات و هنـا تسـمي . (Error-free- way)

ومن بين ما تتضمنه ميكانيكيات إصلاح ديزوكسى نيوكليـك طريقـة البتر الإصلاحي الخارجي (Excision Repair Mechanism) والتي تتلخص إمـا في إقصاء النيكليوتيدات المتغيرة أو إزالة الأصول المتغـيرة كالبيوريـنـات و البريميدينات (Purines & Pyrimidines) :

٥-١-إزالة النيكليوتيدات المتغيرة (Removal of Modified Nucleotides) :

يحدث هذا النوع من إصلاح التغيير في حمـض ديزوكسـى نيوكليـك أساسا في إصلاح العيوب البنائية كما يحدث في (Thimidine Dimers) والتجمع الشديد (Bulky adducts) . فيتم التعرف أولا علي النيكليوتيدات التي يحدث بـها التغيير ، بعدها يحدث حـز أو قطـع بواسـطة فعـل الإنزيـم الداخلـي (Endonuclease) وذلك في مكان التغيير أو بعده كما في الشكل رقـم (٧-٣) وعليه يتحرر عديد من النيكليوتيدات من روابـط (Excision Phosphodiester) بواسطة فعل الإنزيم الخارجي (Endonuclease) .

وتتبع هذه الخطوات مباشرة تصنيع الإصلاح بواسطة إنزيـم بوليمـيريز (Polymerase) الذي يعمل علي إدخال النيكليوتيدات الجديدة بينما يعمل إنزيم الليجيز (Ligase) علي لحام الشريط (Strand) والنيكليوتيـدات الجديـدة وهـي مكملة للجزء الموجود في الشريط الأخر. وبطبيعة الحال فانه كلمـا ازدادت المقدرة علي إصلاح التغيير في حمض ديزوكسى نيوكليك مع إزدياد الوقـت لمثل هذا الإصلاح كلما قل عـدد التغيـيرات المسـبقة لحـدوث طفـرات (Premutagenic modifications) التي لم تثبت بعد وذلك قبـل تكـرار حمـض ديزوكسى نيوكليك التالي .



شكل رقم (٧-٢) : ميكانيكية إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك بإزالة
أ- النيوكليوتيدات المتغيرة
ب-الأصول

و بالإضافة إلي ميكانيكية إصلاح التغيير المذكورة سابقا نجد أن بعض هذه الميكانيكيات تميل إلي إصلاح التغييرات الكبيرة في حمض ديزوكسى نيوكليك بطريقة ينتج عنها أخطاء ويطلق عليها (Error-prone-repair) فتتكون الطفرة نتيجة تفضيل الخلية لحياتها ومعيشتها عن كونها خلية مطفرة .

ويعاني الأفراد مرضي (Xeroderma pigmentosum) من نقص شديد في أنظمة إصلاح حمض ديزوكسى نيوكليك مع ميل شديد لحدوث الأورام نتيجة التعرض لأشعة الشمس البنفسجية ويتكون في حمض ديزوكسى نيوكليك نتيجة لذلك مادة سيكلوبيوتان بيريميدين (Cyclo butane pyrimidine dimer) التي تتكون بين اثنين متجاورتين من البريميدينات (Pyrimidines) وأساسا في الثيمين (Thimine) نفس الشريط وذلك بتكوين رابطة جديدة بين المركزين رقم ٥ ، ٦ في حلقات البريميدينات (Pyrimidines) ، كما يبين الشكل رقم (٧-٣) . أما في الأفراد الأصحاء فان هذا المزدوج (Dimers) تزال بواسطة ميكانيكية إصلاح النيوكليتيدات بالبتر (Nucleotide excision repair)

شكل رقم (٧-٣): تركيب الثيميدين المزدوج
والإضطراب في حلزون حمض الديزوكسي نيوكليك
نتيجة لوجود المزدوج

٥-٢-إزالة القواعد التي حدث بها تغيير(Removal of modified bases)

عند حدوث التغيير في أصول حمض الديزوكسى نيوكليك (Purines & Pyrimidines) يحدث لها فصل من الحمض(Deoxy ribose) بإنزيم ن-جليكوسيليز (N-glycosylase) المتخصص تاركا مكان الفصل خاليا(AP site) يلي ذلك قطع شريط حمض الديزوكسى نيوكليك عند المكان الذي حدث به التغيير بواسطة الانزيم المتخصص (AP-endonuclease: Endonuclease) ويستمر بالتالي إصلاح الخطأ كما بحالة بتر وإقصاء النيوكليوتيد هذا بالإضافة لإمكانية إصلاح التغيير في حمض الديزوكسى نيوكليك بميكانيكية مباشرة فأثناء الإصلاح لا يزال النيوكليوتيد نفسه بل يكون الميثيل جوانين (O_6 methyl gaunine) قاعدة مع الثيمين(Thymine) في دورة التكرار التالية فنجد أن إنزيم (O^6 alkylguanine Alkyl transferase) والمتواجد بتركيز عالي بخلايا الحيوانات الثديية يصلح الضرر في حمض الديزوكسى نيوكليك بإزالة مجموعة الألكيل عند الوضع (O^6) في الجوانين والوضع(O^4) في الثيمين وأثناء إزالة الألكيل ينقل الألكيل لموقع مستقبل السيتوسين الإنزيمي .

وتوجد ميكانيكيات لا تعمل علي إصلاح التغييرات والأضرار بحمض الديزوكسى نيوكليك المتسببة عن المطفرات إنما تعمل علي ملاحظة تكرار حمض الديزوكسى نيوكليك ونتيجة لذلك نجد أزدواج الأصول الخاطئه أثناء التكرار يمكن إزالتها وإحلال الأصول السليمة مكانها وتسمي بميكانيكية أو نظم منع الخطأ (Error-prevention-systems).

٦-هل هناك مستوي حرج للمواد المطفرة (Is there a threshold of mutagens)

لا يوجد مستوى حرج أو تأثيري لفعل المطفرات نظرياً ويمكن الافتراض بأنه عند أقل تركيز يمكن للجزيئ الواحد منها أن يتحد مع حمض الديزوكسى نيوكليك فإذا لم يحدث الإصلاح فيحدث الضرر إلي غير رجعة. أما في الحياة العملية فقد نستطيع تحديد هذا المستوى الحرج فعندما تتشبع عمليات الإصلاح والتفاعلات التي تعمل علي عدم سمية المواد هنا يمكن قياس تأثير الحد الحرج التجريبى(Experimental threshold) . ويزداد هذا التأثير طردياً مع الجرعة حتى مستوي معين بعده يتناقص نظرا لتمام تسمم الخلية . ويتوقف هذا المستوي الحرج التجريبي علي الظروف المحيطة بالتجربة ومن أهم العوامل (Genetic end point) وأبعاد التجربة ومعدل حدوث الطفرات التلقائية.

السموم الوراثية والمواد المسببة لعدم نشاط الخلايا (Genetic Poisons) :

١ - ١ -السموم الخاصة بالمغزل (Specific Spindle Poisons) :

حيث أن القاعدة الأساسية هي أن التغيرات الوراثية تنتج بمهاجمة حمض الديزوكسي نيوكليك إلا أنها تصبح أيضا في حالة المواد التي تهاجم المغزل (Spindle) عند انقسام الخلايا (Eukaryotic) وتكون التغيرات في (Ploidy) نتيجة لجرعات تعمل فقط علي تثبيط المغزل مؤقتا وبالتالي فإن التغيرات التعويضية تكون في حجم النواة والخلية والنسيج والعضو نتيجة للزيادة في مجاميع الكروموسومات. و يمكن تعقبه بواسطة المجهر الضوئي وذلك للتحضيرات التي تجهز بواسطة طرق الفحص النسيجية العادية وحتى عند دراسة استجابة الخلية أثناء مرحلة الإنقسام الإستوائي (Metaphase) فإن مظهر هذا الإنقسام يكون واضحا وخاصة عند دراسة تأثير مادة الكوليتشيسين وهنا يعرف الإنقسام الإستوائي بأنه (C-metaphase) .

ففي الخلايا التي تنقسم يتحد الكوليتشيسين مع مادة التيوبيولين البروتينية الأصل والمكونة للأنابيب الدقيقة والتي تكون الخيوط المغزلية فعندما تكون الأنابيب الدقيقه نشطة فإن الكوليتشيسين يعمل بنجاح علي منع عملية البلمرة (Polymerization) وتنتهي بتحلل المغزل (Dissolution) .

وترجع السمية في الحيوان جزئيا إلي وجود الأنابيب الدقيقة في الخلايا العصبية كذلك فعند التركيز المناسب والكافي من مادة الكوليتشيسين لإيقاف عملية الانقسام المباشر نجد أن هذا التركيز لا يثبط عمل كل من حمضى الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك ولا حتى تصنيع البروتين .

وحيث أن الكوليتشيسين يتدخل في دورة الخلية أثناء هذا الانقسام في الكائنات فعليه يعتبر غير متخصص في تأثيره فالتغيرات الصغيرة في التركيب الجزيئي يعمل علي تغيير في شدة نشاطها(Potency) .

وعند تغيير مجاميع الميثوكسي لمجاميع (Oxo) عند المركزين ١٤ ، ١٥ في حلقة السيتوسين (C) ينتج مركب أيسو الكوليتشيسين الأقل في تأثيره بمعدل ١٠٠ مرة أما عند إحلال مجموعة أسيتيل أميد في الحلقة (B) بواسطة الميثيل أمين فينتج مركب كولسيميد (Colcemid) الأقل سمية للحيوان .

ويوجد العديد من الألكالويدات النباتية (Botanical Alkaloids) المستخرجة من *Vinca rosea L.* والتي تستطيع أن تؤثر علي خلايا الثدييات أثناء عملية الانقسام المباشر إلا أنها أقل تخصصا إذا ما قورنت بالكوليتشيسين

يكون أقصى تأثير لهذه القلويدات هو تثبيط تداخل اليوريدين مع حمض الريبو نيوكليك بالإضافة إلي تجمع الريبوسومات .

١-٢-مواد غير متخصصة (Non-specific agents) :

يعتبر التأثير المتخصص علي الأنابيب الدقيقة هو خير مثال للسمية الاختيارية حيث تحدث تغيرات صغيرة في التركيب الجزيئي وهي تأثيرات هامة بالنسبة للنشاط البيولوجي .

ويختلف تأثيرات المخدرات أثناء انقسام الخلايا حيث نجد أن معامل التوزيع هنا لليبيد / ماء ذو علاقة في التأثير المثبط علي النشاط الخلوي ويكون التأثير عكسي عند إزالة المؤثر. ويعتبر كحول الإيثايل و الداي ايثيل ايثر و الكلوروفورم و البنزين و النفثالين من المركبات العضوية التي تسبب تغيرات في الخلية أثناء عملية الانقسام المباشر ، وذلك عند استخدام تركيزات مرتفعة جدا حتى تصل إلي الحد الحرج لمثل هذا التثبيط ، بالمقارنة بالسموم المتخصصة في تأثيرها علي المغزل.

وتحدث المركبات المحبة للدهون (Lipophilic) مشاكل عديدة في سمية رئة وكبد الحيوان ، بالمقارنة بالسموم الخاصة بالمغزل ، هذا بالإضافة إلي التعرض المزمن للبنزين الذي يحدث ضرر للخلايا التي تكون خلايا الدم.

١-٣-نواتج تمثيل الفطريات :

يوجد من نواتج تمثيل للفطريات ستة مركبات متشابهة التركيب تسمى .A B. C. D. E & F ولها جميعا ثلاثة تأثيرات أساسية :

- تثبيط الإنقسام السيتوبلازمي(Cytoplasmic division) دون التدخل في إنقسام النواة وتؤدي إلي ازدواجية أوتعدد النواة (Binucleate Multi nucleate)
- تثبيط حركة الخلايا.
- بروز النواة.

وبالرغم من اشتراك الستة مركبات في التأثيرات الثلاثة الأساسية السالفة الذكر ، إلا أنها تختلف في التأثير عند تساوى التركيزات ، وقد يرجع تأثيرها أثناء عملية الانقسام إلي تداخلها مع الخيوط في الخلية ، أو قد يكون نتيجة لارتباطها مع أغشية الخلايا والتي تؤدي إلي تثبيط نقل الجلوكوز و إفراز الهرمونات بالإضافة إلي خاصية الالتهام (Phagocytosis) .

٢-الضرر الكروموسومي (Chromosome Damage) :

توجد الكروموسومات عادة كبناء متماسك أثناء إنقسام الخلية وعليه فإن التغيير البنائي أثناء التطور في فترة مرحلتي الإنقسام الإستوائي والإنفصالي (Metaphase & Anaphase) يمكن ملاحظتها ودراستها في التحضيرات المصبوغة بالمجهر ويشذ عن هذا الوضع بعض الخلايا غير المنقسمة بأنسجة يرقات الحشرات من رتبة ذات الجناحين(Diptera) والتي يمكن ملاحظة الانقسام المباشر فيها أثناء منتصف تكوينه فبناءه(Polytene) .

والمحافظة علي نشاط المادة الوراثية وتكرارها في الخلية يتأثر بحدوث أي تغيير في البيئة المحيطة حيث أن وجود أي تركيز مميت من مواد سامة ومختلفة التركيب في مزرعة خلايا يعمل علي إحداث ضرر بالغ وكسور بالكروموسومات بينما تركيزات منخفضة من عدد قليل من المركبات الذي يستطيع إحداث الضرر بخلايا بجسم الكائن الحي مثل المركبات المشابهة لتكوين حمض الديزوكسى نيوكليك ومن أكثرها تأثيرا المركبات المؤلكلة فمركبات الخردل الكبريتي والنيتروجيني المؤلكلة تعطي أول دليل مقنع لحدوث (Point mutations) بالإضافة إلي حدوث حذف أو حذف جزء من الميكروسوم أوحدوث إنعكاس لموضع جزء منه علاوة علي حدوث تغيير في موضع الجزء عن الموضع الأصلي له (Translocation) .

وقد يكون تغيير الموضع علي نفس الكروموسوم أو قد يلتصق بكروموسوم غير متشابه مع الكروموسوم الأصلي وعادة يحدث نتيجة هذه التغييرات أو حذف أو ضياع للمادة الوراثية مسببة قلة في مجموعة الكروموسومات الأحادية (Haploid set of chromosomes) التي عادة تكون مميتة.

وتحدث الانعكاسات وتغيير الأوضاع في الكروموسومات صعوبة شديدة عند الازدواج أثناء الانقسام غير المباشر في مرحلة الإنتشطار(Prophase) فيؤدي لخفض في العبور وإن لم يحدث هذا تموت الخلية نتيجة للعبور خلال الانعكاس . أما الاحتمال الآخر إن لم يحدث موت للصغار فهو حدوث التأثير الموضعي حيث يكون التغيير في واحد أو أكثر من الجينات يصحبه التغيير في موضع الجينات المجاورة.

توجد ثلاثة أنواع من المواد المطفرة (Mutagens) :

١ - مواد مدمرة (Destructive) :

وهي مركبات بسيطة مثل فوق أكسيد الهيدروجين وهي التـــي تحـدث (Point mutations) في الفيروسات والميكروبات . وبالرغم من استخدام هـــذه المواد بكثرة في إزالة ألوان الأنسجة وفي لب الخشب وتحويل الزيوت إلـــي إيبوكسيدات المستخدمة في صناعة البلاستيك فان إيبوكسيد الهيدروجين الـــذي تتعرض له أجسام الكائنات الحية الراقية من الخارج لا يعتبر مطفرا حيث أنه لا ينفذ إلي الخلايا الجنسية .

وبالرغم من أن حمض النيتروز يعتبر مادة مطفرة لكـــل مـــن البكتريـــا والفطريات حيث يعمل علي إزالة مجموعة الأمين من الأدنين مكونا بيوريـــن هيبوزانثين بصفات إزدواجية كما يحدث مع الجوانين .

كذلك فهو يزيل مجموعة الأمين من السيتوزين مكونا بيريميدين يوراســـيل وكل التفاعلات تؤدي إلي تغيرات وراثية في شفرة كود النيوكليتيد أمـــا فـــي الإنسان فإن التأثير المطفر لا يذكر إنما يكمن الخطر في التـــأثير المســـرطن لحمض النيتروز نتيجة تفاعل أملاح النيتريت مع أحماض المعدة .

وبالرغم من استخدام نيتريت الصوديوم في حفظ اللحوم والأسماك والجبـــن إلا أن المستوي السام الحاد للنترات والنيتريت لكل من الطيور والحيوانــــات المجترة والأطفال الصغار قد أثبتتها الأبحـــاث ولا تحـــدث نفاذيـــة لحمـــض النيتروز من الجهاز الهضمي إلي الخلايا الجاميطية بالغدد الجنسية (Gonads).

٢ - مواد مضافة (Additives) :

تضيف المواد المؤلكلة عند تفاعلها مجموعة ألكيـــل إلـــي نيوكليوتيـــدات حمض الديزوكسى نيوكليك ويعتبر مركز (N_7) في الجوانين ومركزي (N_3 & N_1) في الأدنين في كل من السيتوزين والثايمين أهم مواقـــع فـــي التفـــاعل الكيميائي بالإضافة إلي مواقع أخرى في كل من الأدنين و الجوانين .

وفي الحيوانات الحية الراقية نجد أن مجـــاميع الســـلفهيدريل والأحمـــاض المتأينة و مجاميع الأمين غير المتأينة بالإضافة لمكونات أخري في الأنســـجة كلها تتنافس مع مجاميع الألكيل قبل نفاذ المادة المؤلكلة ونقلها إلـــي الخلايـــا الجاميطية في الأعضاء أو الغدد الجنسية وحتي داخل الخلايا فنجد أن المـــواد

شديدة التفاعل تعمل علي ألكلة البروتينات والمصادر التي تدخل في بناء الأحماض النووية علاوة علي الأحماض النووية نفسها .

هذا ومن الواضح وجود بعض الجزيئات المؤلكلة التي تصل إلي خلايا بناء الحمض النووي لكل من الحيوانات المنوية والبويضات. وعندما تضاف المواد المؤلكلة إلي غذاء الدجاج والحيوانات الثديية فإن كثير من الجزيئات النشطة تصل إلي مناسل الغدد الجنسية (Gonads) مسببة ضررا بالغا بتكوين الخلايا الجاميطية (Gametogenic cells) . أما إذا حقنت مثل هذه المواد سواء عن طريق الغشاء البريتوني أو في الوريد فإن المادة المؤلكلة تصل مباشرة إلي هذه الخلايا.

وتعتبر المواد التالية ذات تأثير مطفر قوي بالرغم من أنها تعتبر غير سامة إلي حد ما بالنسبة للأنسجة الجسمية (Somatic tissue) :

- إيثيل ميثان سلفونات (Ethylmethane-sulfonate)
- نيتروز جوانيدين (Nitrosoguanidine) والذي يتشابه كيميائيا مع النيتروز أمينات والنيترو أميدات والنيترو يوريا والتي تنتج من عملية النترزة (Nitrosation) البيولوجية أو داخل الجسم كما تتواجد كمشتقات (Derivatives) مصنعة كذلك مركبات الإيثلين إيمينات (Ethyleneimines) ومشتقاتها كذلك الحال مع أكسيد الإيثيلين . أما الكميات الصغيرة من الماد المؤلكلة فهي تستخدم أما في علاج مرض السرطان أو في تعقيم الحشرات .

٣-مواد مستعاضة (Substitutive) :

تحتوي مشابهات النيوكليوتيد علي مجموعة من المواد المطفرة تسمي بالمواد المستعاضة (Substitutives) فالمشابه هو مركب يكون تركيبه الجزيئي مشابها جدا لبعض المكونات الطبيعية للدرجة التي يمكنها أن تحل محلها في هذا المكون أو مجموعة المكونات . وقد أمكن تصنيع مكونات مشابهة لكل من البيورينات والبريميدنات وهي مجاميع الـهالو والأمين والأزو والثيو واستخدمت في علاج السرطان .

أما المركبات التي تدخل في حمض الديزوكسي نيوكليك فتشمل مركب ٥-فلورو دى اكسى يوريدين ومركب ٢-أمينو بيورين بالإضافة إلي مركب ٦-ميركابتو بيورين .

الباب الثامن

السموم و الملوثات البيئية المشوهه
وتكوين التشوهات(التشوه)

تكوين التشوهات (Teratogenesis)

أثبتت الدراسات أن معدل حدوث التشوهات في الأطفال حديثي الـــولادة قد وصل آلي ٢% تقريبا في الولايات المتحدة الأمريكيـــة . وتشـــمل هـــذه التشوهات كل ما يحيد عن الطبيعي بدءا من تشوه الأصابع آلي ظهور أطفـــال في هيئة (Monsters) ، هذا بالإضافة إلي أنه لو أخذنا في الحسبان النقـــص في القوى العقلية أيضا ، فإن النسبة ترتفع إلي ١٠% ، فقـــد يولـــد الأطفـــال مشوهين نتيجة لفعل الكيماويات على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين .

فمثلا إذا كان التأثر مباشر على الزيجوت فيكون هذا التغير طفـــري ، أو قد يكون التأثير خطأ تكوين في الخلايا أو الأنسجة أو الأعضـــاء ، وهنـــا يكون التأثير تشوهي .

أو قد يكون التأثير السام للمواد الكيماوية على الأعضـــاء التـــي تنمـــو والتى تؤدى إلى تأخير فى النمو أو قد يؤدى التأثير السام إلى ضمـــور فـــي الكائنات بعد الولادة ، بمعنى آخر فإن المواد الكيماوية قد تكـــون ذات تـــأثير سام على الكائنات الحيوانية الحية قبل الولادة بالإضافة إلى ما بعدها .

وعليه يظهر الجنين في رحم الأم نفس التأثير الذي يمكن رؤيتـــه فـــي الطفل بعد الولادة وبالأخص الإضطرابات في وظيفة أو تركيـــب الخلايـــا ، والأنسجة والأعضاء التى قد يمكن أو لا يمكن إصلاح أنفسها ، ففـــي حالـــة التأثير الشامل تكون النتيجة موت الجنين قبل ولادته.

وقد كان التأثير التشوهى الذي أحدثته مادة الثاليدوميد(Thalidomide) فـــي حوالي ١٠,٠٠٠ طفل من شعوب ألمانيا واليابان واجزاء متفرقة من العـــالم ، والعاهات التي نتجت من جراء تعاطي الأمهات لهذا العقار الأثر الـــذي أدى إلى إزعاج الرأي العام ، هذا علاوة علـــى أن هـــذا التـــأثير أعطـــى علـــم التكسيكولوجى بعدا هاما .

وكانت مادة الثاليدوميد (Thalidomide) تعتبر من المواد الغير سامة حتى سنة ١٩٦٠-١٩٦١ ، فهي مادة مهدئة يتعاطاها معظم الأفـــراد قبـــل النـــوم للتهدئة .

وقد دلت الملاحظات الإكلينيكية حدوث التشـــوهات بصـــورة مفاجئـــة وتزايدت بصورة مذهلة ، فعندما حدثت هذه الحالة في ألمانيا كانت في بـــادئ الأمر لم تتعد٣,٠ لكل ١٠٠٠طفل ، وفجأة ارتفعت حالات التشوه في الأطفال حتى أصبحت تعد بالمئات وأعلنت الحالة الوبائية عندما أثبتت مادة (Thalidomide) البريئة المظهر أنها وراء هذه الكارثـــة ، ومـــن الدراســـات المختلفة وجد أن هذه المادة تسبب التشوه في الأطفال عندما تتناولها الأمـــهات الحوامل في المدة التى تتراوح بين ٣٥-٥٠ يوم من الحمل ، ولم يحـــدث أي تشوه بين الأطفال عندما تناولته الأمهات قبل أو بعد هذه الفترة .

وكان لهذه الحالة الأثر النفسي السيئ على التكسيكولوجين ، فبالرغم من أنهم يعرفون جيدا القاعدة النظرية بأنه قد يحدث أي ضرر من إستعمال العقاقير ، وأن كانت هذه المادة لم تبد أي مفعول أو إحداثها اعراض تشوه منذ ظهورها فى الولايات المتحدة سنة ١٩٠٦ .

ومنذ سنة ١٩٦٢ إتجهت أنظار العالم وقوانينها إلى ضرورة دراســة أي مادة تدخل فى تركيب العقاقير ، وذلك من حيـــث تأثيرهـــا الوراثـــي ، ولـــم يقتصر الإهتمام على ذلك فقط ، بل تعداه إلى أنه قد نص القانون الذى ســـنته هيئة الاغذية والعقاقير (F ood and Drug and cosmotic act) لسنة ١٩٣٨ علـــى ايجاد طريقة علمية لإستعمالها في الدراسة لمدة ثلاثة أجيال وســـميت (The three generations . two litter test) و هذا الطريق هو عبارة عن إختبار لإنتـــاج الصغار (Litter-yield test) والتي يمكن تعريفها بأنها : عدد النتاج (Off spring) لكل ولادة واحدة (Litter) في الحيوانات التي تنجب أكثر من جنين فى الحمل الواحد .

لكن كان يصيب هذا الإختبار عدم مقدرته على إكتشاف التشوهات التـــي تحدث في الأعضاء الداخلية ، أو التى تحيد عن الوضع الطبيعي في الـــهيكل العام ، وعليه أضيفت مادة لتصحيح هذا القانون لسنة ١٩٦٦ لتتجه الأبحـــاث في ثلاث أنماط (phases) :

١- التكاثر (Reproduction) .

٢- دراسة حدوث التشوهات (Teratology) .

٣- الحمل المتأخر (Late pregnancy) ، والرضاعة ، بالإضافة الـــى دراســـة النمو بعد الولادة .

وتتلخص الخطوط الأساسية لدراسة علم التشوه فيما يلي :

- تتوقف الحساسية لحدوث التشوه علي الآنية الجنينية : الطراز العرقي (Genotype) للجنين والكيفية التي يتفاعل بها مع الظروف و العوامل البيئية المختلفة .
- تتوقف حساسية الأجنة للمواد المسببة للتشوه على الوقت الذي يتعرض له الجنين ومدى تأثيره الضار عليه .
- تعمل المواد المسببة لحدوث التشوه بطرق خاصة ومميزة فميكانيكية عمل هذه المواد المسببة للتشوه على كل من تطور الخلايا والأنسجة هو مقدرتها على الحث في إنتاج تسلسل غير طبيعي من التطور .
- رد الفعل أو الاستجابة للمواد المسببة للتشوه تتلخص في الموت ، والتشوهات ، وتأخير النمو بالاضافة إلى الإعاقة الوظيفية ، ويزداد حدوث هذه الحالات بازدياد الجرعة وعدد مرات تكرار التعرض لها ، وهذه الزيادة تتدرج من لاتأثير إلى مستوى مميت شامل .

ويعرف علم التشوهات (Teratology) بأنه العلم الذي يقوم بدراسة التشوه الذي يحدث للأجنة داخل رحم الأم ، نتيجة تعرضها لضغوط سواء أكانت مركبات كيماوية أو طبيعية (physical) أو غذائية أو وراثية .
و تعرف المادة المشوهه : المحدثة للتشوه (Teratogen) : بأنها المادة التي تحدث تأثيرا تشوهيا أي لها القدرة علي إحداث التشوه (Teratogenesis) .
ومن أمثلة الضغوط الطبيعية (Physical teratogenesis) : تأثير الإشعاع وخاصة أشعة إكس (X – ray) و الحرارة والضغط الجوى .
أما التشوه الذي يحدث نتيجة التأثير الكيماوي (Chemical teratogenesis) فهي تلك المظاهر الشاذة الناتجة من المركبات الكيماوية ومثل تلك الكيماويات الصناعية وتلوث الهواء أو الماء بالسموم و الملوثات البيئية أو العقاقير الكيماوية وغيرها .
ولمعرفة ما إذا كانت مادة ما لها تأثير تشوهي أم لا ، يجب أن نعطى الجرعة التى تعطى أقصى درجة تشوه مع أدنى معدل لحدوث تسمم الجنين .
ولقد بدأ علم التشوهات (Teratology) بدراسة التشوهات في الثلاثينات

بواسطة الدراسات والتجارب ألتي قام بها العالم Hale ، فقد كانت له بصمات بهذا الصدد وفي هذا المجال ، حيث إحداث التشوهات في أجنة الخنازير بتقديم غذاء للأمهات خال من فيتامين أ ، هذا وقد يحدث هذا التشوه أيضا نتيجة جرعة أعلى من المفروض من فيتامين أ في الغذاء .

وقد تقدم هذا العلم بسرعة فائقة نظرا لما أحدثته مادة الثاليدوميد (Thalidomide) في الأطفال في الستينات ، وفي حوالي السبعينات بدأ الاهتمام بالمبيدات التى تسبب حدوث التشوهات ، وذلك نتيجة للدراسات والأبحاث التى قامت بها معامل (Bionetics) و قام بنشرها معهد السرطان القومي ، حيث أشار التقرير إلى أصابع الاتهام لكثير من المبيدات الحشرية والفطرية ، وخاصة تلك المادة Chlorophenoxy (2.4.5-T) التي إستعملها الجيش الأمريكي في فيتنام والتى كانت تحدث تجريد الأشجار من أوراقها .

وقد خطى علم التشوهات (Teratology) خطوات سريعة نحو التقدم نظرا لتعرض مجاميع البشر في العالم بأسره إلى عديد من المواد السامة في بيئته .

وأصبح الآن من الضروري وقبل استعمال أي مادة كيماوية ، أو قبل طرح أي عقار جديد للاستعمال من توفر موافقة هيئة (Food and Drug and Cosmotic Act FDA) .

ومن المعروف أنه في حالة العقاقير يمكن معرفة الكمية بالضبط التى قد يتعرض لها الكائن الحي ، وذلك من الجرعة الموصى بها ، أما في حالة المبيدات و التعرض لها فتتحكم فيها عوامل عدة أهمها الموقع الجغرافي .

وحدوث التشويهات (Teratogenicity) تكون نتيجة لضرر أو موت لبعض الخلايا الخاصة أثناء تطور الكائن الحي عند مرحلة يكون فيها اكثر ما يمكن من الحساسية . ولتحديد تأثير التشوه (Teratogenic effect) لابد من معرفة :

- وقت التعرض للمواد السامة و الملوثات أو العقاقير المختلفة
- الطريق الذي تسلكه المادة
- الجرعة (Dose)
- وعدد الجرعات
- نظام التجريع (Dosage)

• وجود عوامل أخري مؤثرة مثل سوء التغذية ، وكلها عوامل لـــها دور مهم في حدوث التشوهات .

وعليه يمكن القول بأن التحكم في أي عامل من العوامل السابق ذكرهــا يمكنها نظريا إنتاج أو إحداث التشوه نتيجة إستخدام أي مادة .

وعليه يمكن تعريف التأثير المشوه أو التشـويهي (Teratogenic effect) بأنه تلك المظاهر الشاذة (Abnormalities) التي تحدث في الأجنـــة الأحيــاء أثناء عملية تكوين أعضائها (Embryonic organogenesis) .

وظهور التشوهات في الجهاز العصبي المركزي (CNS) هي أكـــثر حدوثا من غيرها من التشوهات التى يمكن إنتاجها بواسطة المـــواد المســببة لهذه الظاهرة .

وكما سبق ذكره فإن تقدير ما إذا كانت المادة تحدث تشوها من غــيره ، لابد لنا من تقدير الجرعة التى تعطى أعلى معدل تشوهي وفى نفس الوقـــت تعطى أقل معدل لحدوث التسمم في الجنين ، فمثلا الطريق الذي تسلكه المـاده يجب وضعه في الإعتبار ومعرفة كيفية تعرض الكائن الحي في حياته لمثـــل هذه المواد المؤثرة .

فالمبيدات يتعرض لها القائم بعملية الرش أمـــا عـــن طريـــق الجـــهاز التنفسي أو عن طريق الجلد كذلك لابد من معرفة الوقت الذي يحـــدث فيـــه تمييز الأعضاء في الأجنة (Organogenesis) فمثلا في نوع مـــن الحيوانـــات الهامستر (Hamster) نجد أن تكوين الأعضاء المختلفـــة تحـــدث بيـــن اليـــوم السادس والعاشر من حدوث التلقيح بينما بالفئران (Rats) يحدث هذا التمييـــز للأعضاء المختلفة من اليوم السادس وحتى الخامس عشر من حدوث التلقيح .

هذا بالإضافة إلى عدد مرات إعطاء الجرعة و نظام التجريع ، فـــهي لا تقل أهمية في حدوث تشوهات الأعضاء المختلفة في الأجنة ، فبعض العلمــاء يعطى جرعة واحدة لمجموعة من الحيوانات في اليوم الأول ثم يعطي نفـــس الجرعة لمجموعة أخرى في اليوم الثاني وهكذا حتى يعرف بـــالضبط المـــدة التى يحدث فيها تزايد الأعضاء (Proliferation) ، بينما آخرون يعمدون إلــــى إعطاء نفس الحيوانات جرعة كل يوم من السادس إلى العاشـــر أو الخـــامس عشر مثلا ، وذلك لإحداث مثل هذه التشوهات .

وقد جرى العرف على أن يكون هناك مســتوى معيـــن مـــن حجـــم الجرعة لكل المواد التى تختبر لقابليتها لإحـــداث التشـــوهات لكـــن هنـــاك

إعتراض على إختبار ذلك بالنسبة للمبيدات حيث أن الكائن الحي يتعرض لها دائما بجرعات قليلة بعكس ما يحدث في العقاقير .

أما نوع الحيوانات المستخدمة في التجربة لدراسة حدوث التشوه فله أهمية كبيرة حيث توجد اختلافات كبيرة جدا بين الأنواع المختلفة بعضها عن بعض حتى بين السلالات داخل النوع الواحد .

فمثلا يعتبر الكورتيزون سببا للتشوه في الفئران (Mouse) ، بينما لا يحدث شيئا في الفئران (Rats) ، كذلك فمادة الثاليدوميد (Thalidomide) فهي مادة مسببة للتشوه في الإنسان بينما لا يحدث فيها شئ في معظم سلالات الفئران (Rats) .

الفرق بين التغيرات السامة (Toxicologic Changes) والتغيرات التشوهية Teratogenic Changes :

١-التغيرات السامة (Toxicologic Changes) :

السمية التي تحدث أثناء تطور الكائن الحي ، مثلها مثل ما يحدث للأفراد البالغين يمكن تعريفها بأنها التأثير الضار (Deleterious للمواد الكيماوية المختلفة .

وتستطيع هذه السمية أن تؤثر على الكائن الحي الذي في حالة نمو وتطور بعدة طرق أهمها أنها تؤثر على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين أو كلاهما كذلك فإن المواد السامة يمكن أن تؤثر على الكائن الحي(الجنين) أثناء فترة الحمل وقبل الولادة (Prenatal) أو أثنائها أو ما بعدها .

وعادة عند تعرض الجنين أثناء نموه وتطوره قبل الولادة إلى المادة السامة فإن تأثيرها عادة يظهر بعد الولادة .

فإذا كانت كمية المادة السامة كافية فإنها تؤدى إلى موت الجنين أما إذا كانت كمية المادة المؤثرة قليلة فإن تأثيرها سيقتصر على تأخير نمو عضو ما بجسم الجنين وقد يصل هذا التأخير في النمو إلى أقصاه في الجنين بأكمله ولا يستطيع هذا الكائن أن يعوض هذا التأخير بعد الولادة ويكون تأخير نمو الكائن الحي مصحوبا أيضا بتأخير النمو العقلي .

أما تأثير المواد السامة على الجنين أثناء الولادة فهذا يرجع إلى المواد المستخدمة أثناء الولادة كالمادة المخدرة والمواد التي تسهل عملية الولادة هذا بالإضافة إلى أن التسمم يحدث أيضا في حياة الأطفال الصغار فمثلا التأثير

المميت لمادة هكسا كلورو فين (Hexachlorphene) قد نال إهتماما كبيرا مثلها في ذلك مثل مادة جلوتامات أحادى الصوديوم (Monosodium glutamate) وتأثيرها على نمو المخ في الفئران الحديثة الولادة .

كذلك فإن التأثير السام لحمض البوريك المستخدم في بودرة الأطفال ، معروفه جيدا في مجال السمية .

والتغيرات التي تحدث نتيجة السمية قد تكون تغيرات فسادية : إنحلالية (Degenerative changes) ، فقد تشمل النظم الحيوية أو التشريحية أو الفسيولوجية بالإضافة إلى النظم البيوكيميائية والتي تكونت بالفعل حتى وإن لم يكن التكوين هذا قد أكتمل تماما وهكذا نجد أن التغيرات التكسيكولوجية تحدث في أي وقت أثناء تطور الكائن الحي .

وعند تواجد أجنة ميتة أو إعادة امتصاصها (Resorbing) في رحم الأم في حيوانات التجارب ، فهذا معناه كلية موت الجنين أثناء تطوره فإذا تبقى جزء كبير من جسم الجنين الميت مع عدم وجود دليل على حدوث الفساد (Degeneration) أو الإمتصاص ، دل ذلك على أن الموت حدث في وقت متأخر من الحمل وعلى العكس من ذلك عندما يتبقى جزء بسيط من جسم الجنين فيمكن الإستنتاج بأن موت الجنين قد حدث في وقت مبكر من الحمل سواء أكان هذا أو ذاك فلا يمكن الإستنتاج بأن سبب الوفاة هو حدوث عملية التشوه (Teratogenesis) .

فقد يكون الموت المبكر نتيجة لحدوث التشوه أو قد يكون نتيجة لحدوث السمية أو قد يكون كلا السببين معا .

أما في حالة حدوث الموت المتأخر فهو عامة نتيجة حدوث السمية أو السمية مصحوبة بإضعاف التأثير لحدوث التشوه والذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

إن الأساس في حدوث السمية لأي مادة من المواد التى يتعرض لها الكائن الحي وتتأثر به الأجهزة البيولوجية الداخلية هو وصول هذه المادة الغريبة (Xenobiotic) أو أحد نواتج إيضها أو نواتج تحللها أو تحويلها وذلك إلى المكان المناسب من الأجهزة البيولوجية هذه وذلك بكمية وتركيز كاف ولمدة كافية للحث وإظهار الاستجابة سواء أكانت هذه الاستجابة سمية أو حدوث مظاهر شاذة أو تشوهات .

فلو فرض وأستطعنا التحكم في مثل هـــذه العوامـل فمـازالت هنـاك إختلافات كثيرة بين الكائنات الحية والأفراد لمادة أو مركب كيماوي ما .

وقد يعزى بعض هذه الاختلافات إلـــي عوامـل تكـون مؤثـرة علـى الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي (الإيض) بالإضافة إلـى الإخـراج ولكن وهنا لابد من ذكر وجود عوامل أخرى تؤدى إلى وجود الإختلافات في مظاهر الإستجابة لمادة ما وعليه تقسم هذه العوامل المؤثرة على الإســتجابة أو السمية إلى :

١- عوامل تخص المادة المؤثرة نفسها .

٢- عوامل أخرى تتلخص في كيفية التعرض للمادة المؤثرة ، علاوة على

٣- عوامل تختص بالكائن الحي نفسه سواء في بيئته الداخلية أو الخارجيـــة على حد سواء .

والجدول التالي رقم (٨-١) يبين ويلخص كل العوامل والظروف التـــي يتعرض لها الكائن الحي وتكون ذات تأثير فعال في إظهار مدى استجابته لـها ومظاهر هذه الاستجابة .

وكثير من التضاد المصحوب بكيفية تفسير النتائج المتحصل عليـــها فـي تجارب السمية المقارنة (Comparable Toxicologic) مـــا هـو إلا محصلـة الإخفاق في ملاحظة تأثير التغيرات التى تحدث لمثل هذه العوامل ووضعـــها في الاعتبار عند تحمل مسئولية تقدير "حد الأمان " للمواد أو عنـــد محاولـة إكتشاف أسباب السمية في في الطب الشرعي (Forensic oxicology) أو كما في حالة السمية الإكلينيكية (Clinical Taxicology) لتشخيص ومعالجة التسمم .

وتركيب المادة المستخدمة وما قد تحتويه من شوائب أو ملوثات تكون في حد ذاتها ذات سمية سواء أكانت اقل أو اكثر من المادة الأصلية نفسها أو قـد تغير هذه الشوائب والملوثات مـــن مـدى رد فعـل أو اسـتجابة الأجـهزة البيولوجية في الكائن الحي كذلك فان وجود مثل هذه الشوائب والملوثات قـد يختلف من عينة إلى أخرى .

جدول رقم (٨-١):العوامل والظروف المؤثرة التى يتعرض لها الكائن الحي

١-عوامل تختص بالمادة نفسها :

١-١- التركيب الكيماوي (درجة الحموضة (pH) و إختيار الأنيونات).
١-٢- الخواص الطبيعية (حجم الجزيئات Particle size و طريقة عمل المخاليط) .
١-٣- وجود الشوائب والملوثات .
١-٤- ثبات المادة ، وخواص وظروف التخزين .
١-٥- ذوبان المادة السامة في السوائل البيولوجية بجسم الكائن الحي .
١-٦-المادة الحاملة .
١-٧- وجود المواد السائلة مثل مواد الاستحلاب ، والتنشيط والتلوين والتغليف الخ

٢- عوامل تتلخص في كيفية التعرض للمادة السامة أوالمؤثرة :

٢-١- الجرعة وتركيزها والحجم المعطى منها .
٢-٢- الطريق الذي تسلكه المادة والسرعة والمكان الذي تعطى عنده المادة .
٢-٣- المدة وعدد مرات التعرض .
٢-٤- وقت التعرض للمادة (الوقت من اليوم - أو الفصل من السنة)

٣- تختص بالكائن الحي نفسه :

٣-١- النوع والسلالة (الوضع التقسيمي)
٣-٢- المناعة .
٣-٣- التغذية .
٣-٤- الهرمونات (الحمل) .
٣-٥- السن - الجنس - وزن الجسم - البلوغ .
٣-٦- الأمراض .

٤- العوامل البيئية وعلاقاتها بالكائن الحي :

٤-١- الحرارة والرطوبة .
٤-٢- الضغط الجوى - ارتفاعه أو انخفاضه .
٤-٣- مكونات الغلاف الجوى .
٤-٤- الضوء و الإشعاعات .
٤-٥- التسكين (Housing) و التقفيص (Caging) .
٤-٦- الضوضاء والعوامل الجغرافية المؤثرة .
٤-٧- العوامل الاجتماعية .
٤-٨- العوامل الكيميائية .

وبالتالي لا يمكن الحصول على نفس النتائج عند تكرار التجربة ، هـــذا بالإضافة إلى أن استعمال المواد النقية تماما في تجــارب تقديــر الاســتجابة والتأثير لا يعطى النتائج الحقيقية والصادقة حيــث إســتحالة إنتــاج المــواد الكيميائية وغيرها على نطاق واسع بمثل هذا النقاء التام وعليه عنــد تقديــر مدى إستجابة كائن حي لمادة معينة لابد من إجراء التجــارب فــي المحيــط الواقعي والحقيقي تماما . هذا علاوة على المستحضرات التي تظـــهر بــها المواد المختلفة لها تأثير إيجابي أو سلبي قد يغير من إســتجابة الكــائن لــها مباشرة أو قد تعمل على تغير طبيعة المادة أو قد تؤثر على درجــة ذوبانــها وبالتالي على درجة امتصاصها بواسطة الأجهزة البيولوجيــة داخــل جســم الكائن الحي تحت التجربة.

أما التأثير الغير مباشر فيتلخص في تغيير وتبديل درجة حساسية هـــذه الأجهزة البيولوجية لمثل تلك المواد السامة .

عادة يكون الوسط الذي تجهز به المستحضرات المختلفة هــــو الســائل سواء أكان هذا الوسط لذوبان المادة السامة أو لعمل معلق منـــها . وتبــذل المحاولات للحصول على هذه الوسائط أو المواد الحاملة (Carriers) بحيــث لا يكون لها تأثير سمي أو أي نشاط فارماكولوجي أو أنها تعمل علـــى تغيــير المادة الفعالة الأصلية . وطبيعة الحال فإن أهم هذه الوسائط هــــو المــاء أو المحاليل الفسيولوجية كالجليكولات (Glycols) والبولي إيثيليــن (Polyethelene) والزيوت النباتية أو مادة (Dimethyl sulfoxide) بالإضافــة إلــى المذيبــات العضوية المختلفة .

فإذا كانت المواد المراد اختبار سميتها وفاعليتـــها لا تــذوب فــي تلــك الوسائط المذكورة سابقا ، فيمكن عمل معلق فيها باستخدام الراتنجــات مثــل (Tragacanth , Acasia) .... الخ أو قد تعلق في الغرويـــات المصنعــة مثــل كاربوكسي ميثيل سيليلوز (Carboxymethyl Cellulose) أو الميثيـــل ســيليلوز (Methyl Cellulose).

وحيث أن المادة السامة يختلف تأثيرها وتختلف استجابة الكائن الحي لــها باختلاف المادة الحاملة لها وما إذا كانت في صورة معلق (Suspension أو في صورة محلول حقيقي وجب دراستها جيدا مثلها في ذلك مثل المادة الأصليــة تحت الاختبار .

و في أحيان كثيرة يضاف إلى المستحضرات بعض المواد التي تعمل على زيادة في تأثيرها السمي أو فاعليتها فتسمى هذه المواد بالمحسنات (Adjuvants) فإذا كانت هذه المحسنات تؤثر على نفس المكان البيولوجي (Biological receptor) الذي تؤثر عليه المادة الأصلية أطلق عليها الإضافات (Additives) . أما إذا إختلفت المادة الأصلية الفعالة عن الإضافات المحسنة في تأثيرها على مكان بيولوجي مخالف أطلق على فعل المادة المحسنة الاصطلاح تنشيط (Synergistic) . ومن أهم أمثلة المحسنات مادة (Piperonyl Butoxide) والمستخدمة لتنشيط فعل مبيدات البيريثرينات الحشرية (Pyrethrins) وكذلك استخدام مادة (Mercapto benzothiazole) لتنشيط فعل المبيدات الفطرية من مجموعة دايثيو كاربامات (Dithiocarbamates) .

كذلك فقد يضاف إلى مستحضرات (Formulation) المادة الكيماوية المرغوب في دراسة تأثيرها بعض المواد لجعلها في تحضير أو تجهيز مناسب ومقبول الاستعمال وتسمى هذه المركبات بالمواد الرابطة (Binding Agents) وظيفتها العمل على تأخير امتصاص المادة الفعالة الأصلية و تقلل من سميتها ومن أمثلة هذه المواد الكاؤلين وبعض مستخرجات البترول .

وجدير بالذكر فإن المواد المستخدمة في تجهيز المستحضرات المختلفة والتي تؤثر على امتصاص المادة الفعالة الأصلية وبالتالي على تأثيرها وسميتها هي تلك المواد المستخدمة في تغليف المادة الفعالة وتأخير إنفرادها (Release) . كذلك المادة الفعالة (Active Ingredient : AI) التي تفتت إلى حجم دقيق جدا يسهل معه امتصاصها .

وكثير من المواد التي يجب دراستها جيدا حالة تجهيز المستحضرات المختلفة ودراسة تأثير سميتها هي المواد التي تضاف للعقاقير والأطعمة المتعددة مثل مواد التلوين (Coloring) والمواد التي تعطى طعم معين : نكهة (Flavoring) والمواد المضادة للأكسدة (Antioxidants) وتلك التي تساعد على ثبات المواد (Emulsifiers) والمواد التي تقلل من الجذب السطحي (Surfactant) كلها مواد تؤثر على سمية المواد التي تخلط معها ويجب وضعها في الاعتبار عند دراسة وتقدير السمية .

كذلك يعتبر مدى ثبات المادة المؤثرة ودرجة حموضتها وشقها الأيوني وارتباطها بمجاميع أخرى بالأجهزة البيولوجية بجسم الكائن الحي من الأهمية

بمكان ويجب وضعها في الاعتبار والدراسة ضمن العوامل التي تختص بالمادة السامة نفسها .

وللتغلب على جميع الصعوبات التي تنجم من استخدام المخاليط والمستحضرات المختلفة ومدى صعوبة التأكد من تأثيرها الفعلي وجب استخدام المواد النقية دون أي إضافات بالرغم من أن مثل هذا النقاء أيضا لن يعطى الصورة الحقيقية لفعل وتأثير المادة تحت الاختبار نظرا لاختلاف ما يستنتج من الأبحاث التي تجرى في المعامل مع ما يحدث من أضرار مرتبطة بالواقع العام الحقيقي عند استخدام المادة .

وتعتبر العوامل ذات العلاقة بكيفية التعرض للمادة السامة من أهم العوامل التي يجب دراستها ووضعها في الاعتبار عند تقييم تقدير مدى تأثير وسمية المادة . فقياس درجة التسمم لها عدة اوجه من أهمها ما له علاقة بجرعة المادة السامة وصفاتها الطبيعية و الكيماوية وصفات وكيفية ووقت عرض الكائن الحي لها تعدد مرات التعرض بالإضافة إلى طرق هذا التعرض ، كلها عوامل تؤثر على مدى سمية هذه المادة .

وعادة يتعرض الكائن الحي تحت التجربة إلى التعرض الحاد ، بمعنى أن يكون التعرض لمدة قصيرة وهى مدة ليست مجردة ولكن جرى العرف والاتفاق على اعتبارها ٢٤ ساعة كذلك يحدث التعرض الحاد عند إعطاء المادة بجرعة واحدة ويكون امتصاصها سريعا تزول التأثيرات أو الاستجابة أو السمية بزوال المؤثر أي أن الاستجابة أو التأثير يكون عكسيا.

وقد يمتد هذا التعرض الحاد لساعات طويلة كما يحدث مع المواد الطيارة مثل الغازات و الأبخرة وإذا أمتد هذا التعرض لمدة كافية فانه يقترب من ظروف التعرض المزمن حيث أن هذا التعرض يكون عن طريق الرئة فيكون لمدة أطول مما لو تعرض لها الكائن الحي عن طرق أخرى .

وغالبا ما يتعرض الكائن الحي إلى المواد الكيماوية المختلفة بطرق متعددة مما يؤدى إلى اختلافات في معدل الامتصاص والتوزيع ويكون أسرع طرق وصول المادة إلى المكان البيولوجي الذي سيؤثر عليه هو عن طريق الوريد حيث يتم دخول المادة إلى الدورة الدموية مباشرة .

ويمكن ترتيب سرعة امتصاص المواد القابلة للذوبان ترتيبا تنازليا كما يلي :

الوريد (Intravenous) > الإستنشاق (Inhalation) > الغشاء البريتوني (Intraperitoneal) > تحت الجلد (Subcutaneous) > العضل(Intramuscular) > الجلد (Intradermal) > الفم (Oral) > المعاملة السطحية (Topical) .

وقد تعطى الجرعة مرة واحدة وبكمية قليلة جدا لا يحدث عنها أي تأثير أو استجابة ، ولكن عند تكرارها على مدى طويل (تعرض مزمن) تحدث تأثيرا محسوسا .

كذلك فإن إعطاء الجرعة بطرق متعددة يؤدى إلى اختلاف في معدل الامتصاص والتوزيع وعليه فقد يتغير التأثير أو الاستجابة فمثلا عند إعطاء الفئران جرعة من مادة الكوكايين المخدر الموضعي(Cocaine) عن طريق الوريد أو الغشاء البريتوني فإنها تحدث تشنجات تنتهي بموت الحيوان بينما إعطاء نفس الجرعة تحت الجلد(Subcutaneous) فإنها تحدث نوعا من الهياج في الحيوان وليس التشنج أو الموت .

وكقاعدة عامة فانه من المتوقع حدوث تأثير أو استجابة بسيطة من جرعة من مادة ما إذا قسمت الجرعة الكاملة على فترات فمثلا جرعة مقدارها ٥٠٠ ملليجرام قد تؤدى إلى ظهور تأثير أو استجابة سريعة ، بينما لو إعطيت هذه الجرعة على يومين متتالين تكون الأعراض اقل حدة ، في حين لو أعطى ٥٠ مللجم أسبوعيا وعلى مدى ١٠ أسابيع قد لا تظهر الأعراض أو الاستجابة إطلاقا ويفترض في هذا المثال التخلص من المادة إما عن طريق التمثيل الغذائي (الإيض) أو الإخراج كذلك يفترض عدم وجود تأثير أو استجابة وإذا حدث مثل هذا التأثير أو الاستجابة فإنها تزول في المدة بين إعطاء الجرعات فإذا حدث الإفتراض الأول أو حدث الإفتراضين معا فقد لا تكون هي الصورة الحقيقية لمادة معينة .

فعند التعرض المزمن نجد أن إزدياد معدل إعطاء المادة عن معدل إزالتها من جسم الكائن الحي يؤدى إلى تراكمها به حتى يصل هذا التراكم إلى مستوى ثابت يكون معدل الإزالة مساويا لمعدل الإعطاء أو التعرض في حين أن انخفاض معدل الإزالة الشديد يؤدى إلى تجمع الجرعة الكاملة في المدة المحدودة لحدوث السمية المزمنة وكنتيجة لذلك فان الجرعة بعد الإنتهاء من إعطاء سلسلة الجرعات تتساوى مع الجرعة الكاملة التي تعطى في مرة واحدة بمعنى أن المادة تتراكم في جسم الحيوان تحت التجربة بتركيزات متساوية في المكان الذي سيحدث به التأثير .

وقد يكون التراكم في الضرر والتأثير وليس في المـــادة ، فعنـد تعـدد إعطاء الجرعة وحدوث الأثير أو الضرر الغير عكسي فإنه يكون في نهايــة مدة إعطاء الجرعة ويكون مساويا للتأثير أو الضرر النـــاتج عنـد إعطـاء الجرعة دفعة واحدة .

وبصفة عامة يمكن القول بأن المواد التي يتعرض لها الكائن الحي فــي السمية المزمنة تكون غير عكسية كما سبق قوله ، بمعنى أن الأعــراض أو الاستجابة لايمكن أن تزال بزوال المادة المسببة كذلك فإن الجرعــة تعطــى على فترات إما أن تكون يومية أو أسبوعية وأن تكون المدة محددة وفى هـذه الحالة قد يحدث بعض الأعراض الحادة في كل مرة تعطى فيها الجرعة هــذا بالإضافة إلى أن أعراض السمية المزمنة تظهر بعد فترة زمنية معينــة أي لا تظهر مباشرة وتختلف هذه الأعراض في شدتها كما وتظــهر فــي أمـاكن مختلفة من جسم الكائن الحي .

أحيانا كثيرة يكون تأثير المادة السامة موضعيا ونفــس الوقـت يحـدث تأثيرها في مكان أخر من جسم الكائن الحي ولو لم يصل إليها فمثلا خــلات الرصاص التي تؤثر على الجلد عند مكان امتصاصها ثم تنقل داخليـا حيـث تحدث تأثيرها على مكونات الدم كذلك تأثير الأحماض على الجلــد والكليــة بالرغم من عدم وصولها إلى الكلية .

وعليه فلابد من أن نفرق بين ما إذا كان العضو أو الجهاز الحيوي همــا المكان الذي يصل إليه تأثير المادة السامة أو أنهما أماكن تجميع وتخزين هـذه المادة المؤثرة فالرصاص يخزن بالعظام بينما تأثيره يكون على مكونات الدم.

أثبتت الأبحاث العديدة أهمية تركيز المادة المستخدمة تحت التجربة فقــد وجد أنها تلعب دورا هاما في إحداث التأثير والاستجابة في الكائن الحي .

وعليه لابد من إستعمال عدة تركيزات من هذه المادة وذلك عنـد تناولــها عن طريق الفم بحيث يكون الحجم الإجمالي المستخدم لكل مســتوى جرعــة ثابتا نسبيا وبحيث يكون حجم المحلول صغيرا بالنسبة لحجم الكــائن الحــي المستعملة معه المادة . ويفضل أن يكون هذا الحجم في حدود ٢-٣% مــن وزن جسم الحيوان المعطى له هذه المادة .

٢-التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) :

وهي الحياد عن الوضع الطبيعي أو حدوث المظاهر الشاذة أو التشــوهات التي تحدث في الأجنة والتأثير على نموها . فلو كان هذا التأثير على النمـــو نجد أن المظهر الغير طبيعي هو أما أن تكون حالة القزم أو زيادة ملحوظـــة في الحجم مثل هذه التغيرات تكون عادة نتيجة التأثير السام .

أما التغيرات (Alterations) التي تصـــاحب تكويـــن الخلايـــا والأنســـجة والأعضاء محدثة تغيرات فسيولوجية وبيوكيميائية مثل التغيرات التي تـــؤدى إلى الضمور فهذه يطلق عليها التغيرات التشــــوهية (Teratogenic Changes) وطالما تكونت مثل هذه الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء بالإضافة إلى النظـــم الفسيولوجية و البيوكيميائية فلا يحدث تغيير تشوهي إطلاقا .

بمعنى آخر فإن أقصى وقت في نمو الجنين يمكن للمـــواد الكيماويـــة أن تحدث به تشوهات هو في نهاية عملية تكوين أعضائه والتغيرات التشــــوهية هذه قد تكون في الوظيفة أو في التكوين أثناء تطور الخلايا و الأنسجة .

أسباب حدوث المظاهر الشاذة أثناء فــترة الحمــل(Etiology of Congenital Malformations) :

١-عوامل الأمومة المؤثرة على تطورالأجنـــة (Maternal factors affecting development) :

١-١- العامل الوراثي :

تتسبب الوراثة في حدوث تشوهات عن طريق جين أو إتحــــاد و تجمـــع كروموسومي و يؤدي إلي الإرتباط بالجنس (Sex-linked) أو توزيع و إنتشار تشوهات موجودة بالعائلة و ذلك من فرد إلي فرد .

والتكوين الوراثي للأم الحامل له تأثير فعال ومؤكد على نمو الأجنة ســـواء أكان ذلك في الحيوان أو الإنسان فظاهرة الشفة المشقوقة أو الحلق المشـــقوق (Cleft lip & / or Palate) أصبحت أكثر حدوثاً في الإنسان الأبيض عنـــه فـــي الإنسان الأسود فأجنة أمهات السلالة الأولي أعطت نسبة أعلي لهذا التشـــوه بالمقارنة بأجنة الأمهات السود بعد التصحيح لسلالة الأباء بينما الأجنة الناتجة عن الأباء ذوي اللون الأبيض لم تتعد في نسبة حدوثها هؤلاء من آباء ســـود وذلك بعد التصحيح لسلالة الأمهات .

ففي الفئران وجد أن صفة الشفاه أو الحلق المشقوق في أجنتها تتوقـــف علي الآتية الجينية بالأم (Genotype) وليس علي الجنين كذلك فـــإن إســتجابة الأجنة ذات الجينات المختلفة (Heterozygous) لطفرة صفة الذيـــل الممـــوج) (Curly تتوقف أيضا علي الآتية الجيتية للأم .

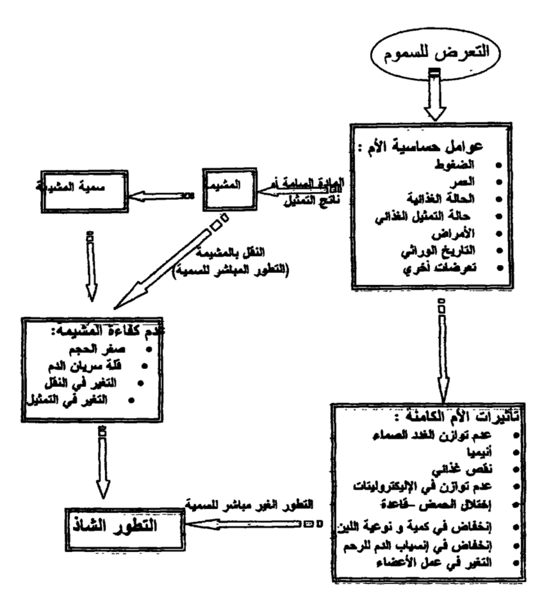
و تستطيع المادة السامة أثناء تطور الأجنة من الوصول به إلي التطـــــور الشاذ و ذلك من خلال أي من العوامل المدونة في الشكل أو بمجموع من هذه العوامل و التي تتضمن عوامل حساسية الأم و هي تؤدي إلي إستجابتها إلــــي السموم و كذلك فإن التأثيرات التي تتعرض لها الأم فهي بالتالي تؤثر علــــي نمو الجنين . كذلك فإن معظم المواد الكيماوية تستطيع النفاذ خلال المشـــيمة حيث تكون الهدف للسمية . و عادة و في كثير من الأحوال فإن السمية أثنــاء التطور تكون نتيجة لشكل العوامل ، شكل رقم (٨-١) أو السمية المصحـــوب بإضعاف التأثير لحدوث التشوه و الذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

ويمكن ملاحظة التشوهات التي تحدث في الجنين أثنــــاء الحمـــل ، عنـــد الولادة فتكون إما في صورة عدم حيوية الكائن الحي المولود أو قـــد يكـــون التشوه تشريحي في عضو أو نسيج أو الهيكل العظمى هـــذا بالإضافـــة إلـــي نقص في الوظائف الفسيولوجية أو البيوكيميائية أو الفعليـــة وهـــذه الوظيفـــة الأخيرة قد تكون نتيجة عضوية أو نفسية وعادة فـــان الضـــرر الفعلـــي أو الوظائفي له لا يظهر عند الولادة فقد تؤخر ملاحظته حتى البلوغ .

١-٢-الأمراض :

حيث يعتبر ضغط الدم المرتفع عامل خطر لتكوين أو حدوث التشـــنج المفاجئ أثناء الحمل و سمية الدم (Toxemia) . فضغط الدم المرتفع يؤدي إلي موت الأم حيث تكون عدم المقدرة في التحكم في مستوي ســـكر الـــدم هـــو المسبب الرئيسي وراء المرض الذي يحدث قبل الولادة .

هذا بالإضافة إلي تعرض الأم الحامل للإصابة ببعض الأمراض خاصة فيروس الروبيلا (Rubela) و فيروس (Cytomegalo virus) لهما علاقة وثيقة بموت الجنين أو حدوث التأخر العقلي و العمي أو الصمم . أما إصابـــة الأم بتسمم البلازما (Toxoplasma gondii) و المؤدي لإصابة الأطفال حديثي الولادة بالأمراض (Hydrocephaly & Choriretinitis) .



شكل رقم (٨-١) : العلاقة بين عوامل حساسية الأم و التمثيل الغذائي و الحث علي التغير في فسيولوجيا الأم ونقل المشيمة و السمية و سمية التطور

والعامل الشائع لحدوث كثير من الحالات المرضية هو الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) والذي يعمل علي إحداث التشوه في التجارب المعملية علي الحيوان . كذلك فإصابة الأم بأمراض تسبب الحمي وإرتفاع الحرارة في الثلاثة شهور الأولي من الحمل تؤدي إلي ولادة أطفال مشوهة وغالبا ما يكون التشوه في الجهاز العصبي المركزي .

فيعتبر مرض الأم (Maternal diseases) مبكرا أثناء الحمل وإصابتها بأي فيروس من أهم أسباب حدوث التشوه في الأطفال والمثال على ذلك إصابة الأم بفيروس الحصبة الألماني في الشهور الأولى من الحمل .

١-٣-سوء تغذية الأم (Maternal Malnutrition) :

يوجد مجال واسع جداً من عدم كفاية التغذية والتي تؤثر علي حمل الأم فمن نقص في البروتين إلي نقص في الفيتامينات والعناصر النادرة و العوامل المساعدة لعمل الإنزيمات كلها أسباب وراء التأثير الضار علي الحمل هذا بالإضافة إلي أن إعطاء الأم الحامل ٤ ملليجرام من حمض الفوليك ساعد علي خفض النقص في الأنابيب العصبية (Neural tube) بما يعادل ٧٠ % من الحالات وعليه أصبح معلوما ضرورة إعطاء الإناث في سن الحمل مادة الفولات (Folate) . ويؤثر سوء التغذية الطويل الأمد على كل من الخصوبة ونوعية وجوده النتاج فقد يؤدى إلى ظهور صفة التشوه نتيجة نقص الغذاء للفيتامينات الهامة وربما أيضا لنقص.الأحماض الأمينية . أما الصوم الحاد أو المدد الصغيرة من التعرض للجوع والتي تتراوح بين يوم ويومين أثناء تكوين الأعضاء فهى لا تؤدى إلى حدوث التشوهات بل نجد ظهور علامات الوهن والضعف على الأم الحامل اكثر منها على جنينها .

١-٤- فسيولوجيا الأم (Maternal physiology) :

إن كيفية إمتصاص المركبات الكيماوية والسموم والملوثات البيئية أثناء الحمل ومدي وصولها إلي الجنين و الشكل الذي تصل به إليه من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير علي الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة والمحتوي الجنيني(Embryonic compartments) تشكل عوامل منفصلة تتداخل مع بعضها البعض ليكون لها تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال فترة الحمل .

فعلي سبيل المثال التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء فترة الحمـــل تشـــمل الجهاز الهضمي و الدورة الدموية و الجهاز الإخراجي علاوة علي الجــــهاز التنفسي . وتلعب هذه العوامل الفسيولوجية جميعها دوراً هاما لنمــــو جميـــع الإحتياجات للجنين في صورة إمداده بالطاقة وإزالة الفضلات فيكون التــــأثير قوي و مؤكد لعملية الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي إضافة إلي إزالــــة المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية .

فعند إنخفاض حركة الأمعاء في الأم و عدم تصريـــف محتـــوي القنـــاة الهضميةلمدة طويلة فتؤدي إلي الإحتفاظ بالمركبات الكيماوية في جـــزء مـــن الجهاز الهضمي العلوي بينما يزداد خرج القلب (Cardiac Output) بدءاً مـــن الثلاثة شهور الأولي للحمل وتستمر طوال فترته وبينما يـــزداد حجـــم الـــدم يصاحبه إنخفاض في تركيز كل من بروتين البلازما و الضغط داخل الأوعيـة الدموية المحيطية (Peripheral) .

فأرتفاع حجم الدم عن حجم الكرات الدموية الحمراء يؤدي إلـــي حـــدوث الأنيميا وتورم عام مكونا ما يقرب من ٧٠ % في المسلحات ما بين الخلايـــــا فيتغير بدوره حجم توزيع المادة الكيماوية والكمية المرتبطـــة مـــع بروتيـــن البلازما بالإضافة إلي إزدياد الدم للكلي والترشيح خلال الكبيات(Glumerular).

وبالإضافة إلي التغيرات الفسيولوجية للإناث الحامل توجد أدلة محـــدودة لتغير معدل التمثيل الغذائي الإنزيمي للكيماويات والعقاقير حيث وجدت زيـادة في وزن الكبد بحوالي ٤٠ % في الفئران الكبيرة مصحوبة بقلة في نشـــاطها حيث أن إنخفاض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسيجينيز (Mono oxygenase) فـــي كبد الأم أثناء الحمل يرجع إلي إنخفـــاض المســتويات الإنزيميـــة والتثبيـــط التنافسي(Competitive inhibition) بواسطة الإستيرويدات(Steroids) بالإضافـــة إلي أن إناث الفئران الكبيرة الحامل تكون أقل إستجابة لمركب الفينوباربيتـــال (Phenobarbital) الذي يعمل علي حث أنظمة السيتوكروم مونـــو أكســـيجينيز الكبدية (Cytochrome Mono oxygenase) .

١-٥-الضغوط (Stresses) :

إن تفهم قوة التأثيرات الناتجة من الضغوط الفسيولوجية للأمهات تعطـــي فكرة لتفسير ما يحدث من سمية أثناء التطور والذي يلاحـــظ فـــي حيوانـــات التجارب عند تعرضها للجرعات السامة .

فتعرض أمـــهات الفـئران الكبـيرة أو الصغـيرة الحـامل للإزعـاج والضوضاء خلال فترة الحمل أظهرت تطور للسمية(Developmental toxicity) فأدت إلي موت أجنة الفئران الكبيرة بينما أحدث شقوق في حلق أجنة الفـئران الصغيرة مصحوب بإندماج في ضلوعها وحدوث(Encephaloceles) ويصعـب الحصول علي النتائج المؤكدة لتأثير الضغوط علي تطور الإنسـان وبـالرغم من كثرة الإشارة لوجود إرتباط بين الضغوط المختلفة والتـأثيرات الضـارة والتي تشمل قلة وزن الأطفال عند الولادة وتشوهات أثناء الحمل .

٢-العوامل الطبيعية (Physical Factors) :

يمكن بسهولة إبراز تأثير العوامل الطبيعية في إظهار صفة التشوه وذلـك باستخدام بيض الفراخ كنموذج معملي لذلك حيث نجـد أن الحـرارة الغـير ملائمة والرطوبة وتغيير وضع البيض كلها عوامل تلعـب دورا مـهما فـي إظهار صفة التشوه في الكتاكيت الناتجة من مثل هذا البيض أما فـي أجنـة الإنسان فتحدث صفة التشوه عند تعرض الأمهات إلى الأشعة تحت الحمـراء والإشعاع وخاصة أشعة إكس .

٣-العوامل البيئية (Environmental Factors) :

جدير بالذكر أن للعوامل البيئية تأثير في مدى إستجابة الكائن الحي للمواد المختلفة التي يتعرض لها وهذا التعرض قد يؤدى إلـى حـدوث السـمية أو حدوث تشوهات ومظاهر غير طبيعية ، وذلك في حالـة تعـرض الأمـهات الحوامل لهذه العوامل .

وهناك شقين للعوامل البيئية فإمـا أن تكـون عوامـل بيئيـة داخليـة (Internal Environmental Factors) وتشمل الوضـع التقسـيمي للكـائن الحـي (Taxonomic Classifications) .

ومن الأهمية بمكان إعتبار نوعية الفوارق الموجودة بين الحيوانات التـي تنتمي إلى مواضع تقسيمية مختلفة حيث أنها تعتبر القاعدة الأساسية لمعرفـة أو التنبأ بما قد يحدث عند محاولة دراسة وتعيين حد الأمان لمـادة مـا فـي أنواع مختلفة من الحيوانات ليستعملها الإنسان بأمان .

ولا يمكن أن يكون هذا التقدير سليما إلا إذا أجرى الاختبار على الكـائن الحي نفسه الذي سيستعمل مثل هذه المواد وليس على حيوانات التجربة التـي

ما زالت الأبحاث في حاجة ماسة إليها لتقدير درجة استجابتها للمواد والمركبات الكيماوية المختلفة الموجودة في البيئة المحيطة بها .

وجميع المحاولات الخاصة بتقدير حد الأمان(Safety margin) للمواد المختلفة تصطدم بالفوارق الكبيرة الموجودة بين المجاميع التقسيمية المختلفة وكلما تقاربت هذه الفوارق كلما أمكن التنبأ برد فعل المركب في مجموعة ما تكون قريبة من حيث التقسيم وذلك إلى المجموعة التي أجريت عليها التجربة .

وحيث أن المقارنة بين المجاميع المختلفة تتأثر بالتركيب الوراثي لكل مجموعة فليس من المستغرب أن توجد فوارق كبيرة جدا في درجة الاستجابة لأي مركب كيماوي .

وعليه يلجأ التكسيكولوجيون عادة إلى إنتهاز هذه الفرصة لإيجاد مبيدات أو مركبات كيماوية مميتة بالنسبة لبعض الكائنات الحية ، بينما تكون في حدود الأمان بالنسبة لكائنات حية أخرى .

كذلك فدرجة حساسية الأجهزة الداخلية في جسم الكائن الحي ذات أهمية قصوى عند التعرض لتفسير درجات المدى لاستجابة الكائنات الحية لعقار ما أو أي مادة كيماوية ، فهذه الحساسية تختلف باختلاف الوقت من اليوم الذي تعطى عنده الجرعة أو التي يتعرض لها الكائن بطريقة أو بأخرى كذلك الفصل من السنة لابد من أخذه في الإعتبار .

ومعظم الإختلافات ترجع إلى عادات الأكل والنوم للحيوانات تحت الإختبار أو التجربة ، فمثلا الفئران التي تعتبر حيوانات ليلية نجد أن معدتها تكون مملوءة بأكبر كمية من الطعام في الصباح أكثر منه بعد الظهر وعليه فاختلاف سمية بعض المواد ولتكن مادة الكافيين(Caffeine) تكون اشد تأثيرا مع الحيوانات الجائعة عن تلك ذات المعدة الممتلئة بالطعام .

وترجع الإختلافات في الاستجابة لمركب ما إلى :

١-سرعة التمثيل الغذائي .

٢-نوعية نمط (Pattern). التمثيل الغذائي فمثلا لا تستطيع الكلاب القيام بعملية التمثيل الغذائي لمادة(Aryl amines) لهذا اختلفت الكلاب عن الإنسان والأرانب في التمثيل لمادة (p-amino benzoic acid) .

٣-الإختلاف في إفراز العصارة المرارية أو نشاط الكليتين فمثلا وجد أن مبيد الفئران (Squill : Rodenticide) تؤثر على الفئران بينما لا تؤثر على

الإنسان ويرجع السبب في أن الفئران معروف عنها أنها لا تتقيأ وعليه تحتفظ بالمادة السامة داخل أنسجتها حيث تحدث التأثير والاستجابة بينمـــا الإنســـان يتخلص منها بواسطة تقيئها .
٤-التركيب الوراثي للكائن الحي يعتبر من الأسباب التي تؤدى إلـــى وجـــود إختلافات بين الكائنات الحية التي تنتمي إلى نفس النوع وعليه تحـــدد درجـــة حساسيتها واستجابتها إلى المركبات المختلفة .
٥-درجة المناعة عند الكائن فكما سبق ذكره توجد علاقة وثيقة بيـــن ســـمية مركب ما تعرض له كائن حي والجرعة التي أعطيت له بحيث تكون بـــالقدر الذي يظهر التأثير أو الاستجابة على معظم أفراد المجموعة تحت التجربة .
أما الحساسية فهي على العكس من ذلك ليس لها علاقة بالجرعة المعطـــاة وتظهر فقط على جزء ضئيل مـــن أفـــراد المجموعـــة فالتكســـيكولوجيين لا يعتبرون الحساسية أنها درجة من درجات السمية .
٦-تلعب التغذية دورا هاما في الإختلافات الموجودة بيـــن الكائنـــات ومـــدى استجابتها أو رد فعلها عند التعرض للمواد الغريبة (Xenbiotics) فنوع الغـــذاء ووقت تناوله تؤثر تأثيرا ملحوظا على درجة امتصاص المواد السامة وعليـــه تستعمل الحيوانات التي منعت عنها التغذية لفترة ما فوجد أن صوم الفـــئران لمدة ساعتين أدى إلى قلة الجليكوجين (Glycogen) في الكبد بينما صومـــها لمدة ٨ ساعات أدى إلى قلة الجلوكوز في الدم وتغيرات في نشاط الإنزيمـــات التي تعمل على التمثيل الغذائي للمواد السامة .
كذلك فقد وجد أن نوع الغذاء المحتوى على قدر قليل من الـــبروتين أدى لزيادة سمية كثير من السموم المختلفة مثل أفلاتوكسين(Aflatoxin) وداي ميثيل نيتروز أمين(Dimethyl nitrosamine) .
ويمكن القول بصفة عامة بأن الجرعة التي تعطى عن طريق الفم علـــى معدة خاوية تحدث تأثيرا ملحوظا لأنها تمتص بسرعة وفي قت قصير عـــن مثيلتها التي تعطى بعد وجبة غذائية .
كذلك هضم جرعة معينة يوميا مخلوطا مع الغذاء أقل تأثيرا منـــها لـــو أدخلت نفس الجرعة إلى المعدة عن طريق أنبوبة .
وأيضا فإن تركيز المادة في الدم والأنسجة المختلفة يكون أقـــل عمـــا لـــو أعطيت هذه المادة متوالية خلال اليوم وذلك لأن الإنزيمات الميكروسومية

(Microsomal enzymes) وعملية الإخراج ، وطرق الدفاع الأخرى قد تزيل تأثيرها السام في حالة التركيز المنخفض ، بينما قد تعجز عن فعل ذلك في التركيز المرتفع .

٧- الجنس : عادة توجد بعض الإختلافات البسيطة بين الذكور والإناث التابعة لنفس النوع من حيث استجابتها للعقاقير والمواد الكيماوية المختلفة ، وعليه فعند إجراء التجارب ، لابد من استعمال كلا من الجنسين . وقد لوحظت الاختلافات في درجة استجابة ذكور و إناث الفئران لبعض المبيدات الفسفورية العضوية مثل الجوثاثيون (Guthion) الباراثيون (Parathion) و مركب (EPN) فالإناث أكثر حساسية عن الذكور بينما كانت الذكور أكثر حساسية من الإناث بالنسبة للميثيل بلراثيون(Methyl Parathion) ويرجع هذا الإختلاف إلى الهورمونات .

كذلك وجد أن الحمل يؤدى إلى إزدياد درجة الحساسية أو الاستجابة لبعض المبيدات مثله في ذلك مثل العمر ووزن الجسم ومرض الكائن الحي ووجود البكتريا في جهازه الهضمي وكلها عوامل لها تأثيرها في درجة الاستجابة أو رد الفعل للعقاقير والمركبات الكيماوية المختلفة والتي يجب وضعها في الإعتبار عند دراسة السمية أو حدوث التشوه والمظاهر الشاذة .

أما الشق الأخر لتأثير العوامل البيئية فهو يختص بتلك العوامل الخارجية والمحيطة بالكائن الحي أو الحيوان تحت التجربة وهى عوامل ذات أهمية كبيرة طالما لها القدرة على إحداث أو التأثير على إستجابة الكائن الحي للمواد السامة التي يتعرض لها وعملت على إحداث تغييرات داخلية فيه وتنقسم هذه العوامل إلى :

- عوامل بيئية طبيعية (Physical Environmental Factors)
- وعوامل بيئية كيماوية (Chemical Environmental Factors)
- بالإضافة إلى العوامل البيئية الاجتماعية (Social Environmental Factors)

وأهم مكونات العوامل البيئية الطبيعية التي درس تأثيرها على الكائنات الحية سواء المعملية أو الإنسان تتلخص في الحرارة والضغط والإشعاع بالإضافة إلى وجود عوامل أخرى أثبتت نتائج التجارب المعملية أهميتها في تأثيرها على الكائنات الحية مثل المغناطيسية (Magnetism) والإهتزاز (Vibration) والجاذبية (Gravity) بالإضافة إلى السرعة (Acceleration) .

٣-١-الحرارة (Temperature) :

يتأثر تركيز المادة السامة أو أحد نواتج تمثيلها والتي تـــهاجم المكـــان أو المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) بعدد من العمليات هي الامتصـــاص والتخزين والتمثيل الغذائي بالإضافة إلى الإزالة وكل مـــن هـــذه العمليـــات يعتمد في نشاطه على الحرارة البيئية (Temperature- Dependent) بغض النظـــو بالإرتفاع أو الإنخفاض فهي تؤثر في مدى استجابة أو رد فعـــل الحيوانـــات والإنسان للمواد السامة .

هذا بالإضافة إلى أن في معظم الحالات نجد أن المســـتقبل البيولوجـــي (Biological Receptor) إما أن يكون إنزيم أو جهاز إنزيمي وعليـــه يمكـــن التنبأ بحدوث التغيرات التي تؤثر مباشرة على عمليات تنظيم الحرارة بجســـم الكائن الحي وهى بذلك تغير من استجابته لارتفـــاع أو انخفـــاض الحـــرارة وعليه عند دراسة العلاقة بين تأثير حرارة البيئة وإستجابة الكائن الحي للمـــادة السامة لابد من أن نضع في الاعتبار تأثيرها على جـــهاز تنظيـــم الحـــرارة بجسمه وعلى هذا الأساس فمن المتوقع أن استجابة الكائن الحي للمادة الســـامة تزيد بارتفاع الحرارة في البيئة المحيطة بـــه وتنخفـــض بإنخفاضـــها ولكـــن إستمرار الاستجابة يمتد ويطول نتيجة التعرض لدرجة الحرارة المنخفضة .

ويوجد كثير من المواد السامة التي تتمشى مع هذه النظريـــــة (الحـــرارة مرتبطة مباشرة مع تضاعفها (Magnitude) بينما يكون هذا الإرتباط عكســـيا مع إستمرارية الاستجابة) وتوجد بعض الشواذ لشقيها فأثبتت الدراســـات أن الكوليتشيسين (Colchicine) يكون أكثر سمية للفئران عنه في الضفادع مـــع إزالة هذا الفرق في السمية عند رفع درجة حرارة جسم الضفـــادع ويعـــزى السبب في ذلك إلى وجود ناتج ايض للمركب أكثر ســـمية عـــن المركـــب الأصلي وكذلك زادت إستمرارية الاستجابة في الضفادع بانخفاض الحـــرارة وعلى العكس من ذلك فإن انخفاض درجة الحرارة حث على زيادة سمية كـــل من الإستركنين (Strychnine) والنيكوتين(Nicotine) والأتروبين (Atropine) ومبيد المالاثيون (Malathion) .

(atropine)

nicotine

$(CH_3O)_2P(S)SCHCOOC_2H_5$
$CH_2COOC_2H_5$
Malathion

وكذلك وجد أن المبيدات الفسفورية العضوية أحدثت اختلافات جوهرية في السمية عند تعرض الكائنات الحية لدرجات الحرارة المنخفضة فتزداد سمية مبيد الباراثيون (Parathion) عند الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) وعلى العكس من ذلك فإن مادة السارين(Sarin) المثبطة أيضا لإنزيم الكولين استيريز تزداد سميتها عند إنخفاض درجة الحرارة (Hypothermia) .

Strychnine

Parathion

٣-٢-تأثير الضغط (Pressure Effects) :

تتركز الإهتمامات الحديثة لدراسة التأثيرات المختلفة من حيث الازدياد أو النقص في الضغط البارومترى على سمية العقاقير والمركبات الكيماوية الأخرى وعلاقته بالإستعمال الإكلينيكى (Clinical) لضغط الأكسيجين العالي والإهتمام بتأثير وسمية العقاقير والمواد الكيماوية المتعددة في طب الفضاء .

وقد أمكن إثبات تأثير بعض المواد كالجليكوزيدات وكحول الإيثيل وتأثرهم هم أنفسهم بواسطة الارتفاع وتأثير إرتفاع أو انخفاض الضغط البارومترى على السمية يعزى أساسا إلى التغيرات في ضغط أكسيجين البيئة (Oxygen tension) وليس لتأثير الضغط المباشر أما المورفين (Morphine) فلقل سمية للفئران التي وضعت بأقفاص على إرتفاع شاهق مع إنخفاض في الضغط بينما توتر الأكسيجين(Oxygen tension) معادلا لقيمته بسطح الأرض ولقد تماثلت النتائج مع مثيلتها بإستخدام الكلوربرومازين والأمفيتامين بالإضافة للميبريدين وأصبح ثابتا أن التغيرات الواضحة بالضغط تؤدى وبدرجات متفاوتة إلي ضغط(Stress) وهذه بالتالي تؤثر على الاستجابة للسمية وأن حدوث السمية من الملوثات التي قد تتواجد في الفضاء أو تلك الموجودة في النشاطات المتعددة في البحار مثل الغطس تحتاج إلي إهتمامات لمعرفة التداخل والتأثير بين الضغط وغازات البيئة الكلية والمادة السامة .

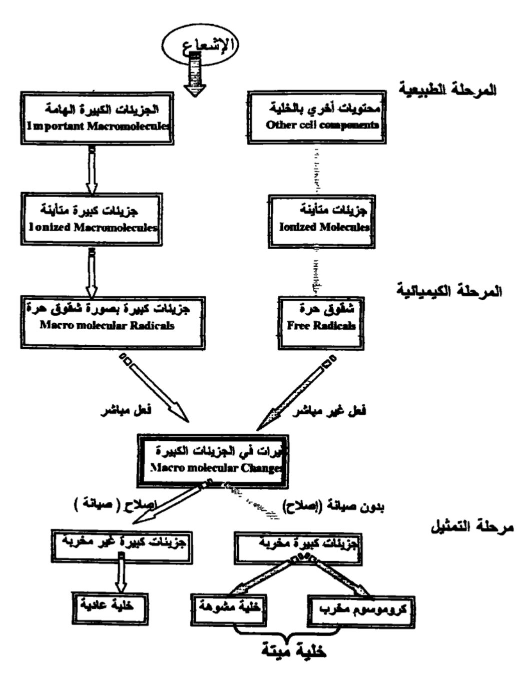
٣-٣-الإشعاع (Radiation) :

من أهم التأثيرات التي تلحق بالخلايا نتيجة الإشعاع هي عـــدم مقدرتـــها على النمو الطبيعي والتطور فتعرضها لإشعاع التـــأين (Ionizing radiation) فإنها تمتص طاقة وعليه تموت بعض هذه الخلايا أو تفقـــد مقدرتـــها علـــى الإنقسام والبعض الآخر يحتوى على كروموسومات مشوهة أو ينقل مثل هـــذه الكرموسومات المشوهة إلى الخلايا الأخرى عند إنقســـامها وخلايـــا أخـــرى تحمل طفرات وكلما زادت جرعة الإشعاع كلما زادت نسبة التشوهات.

وتعتبر أشعة التأين ذات طابع خاص فتعطى كمية هائلة من الطاقة لبعـــض ذرات المادة أثناء عملية إشعاعها فلاتنتشر الطاقة بالتساوي على الذرات .

وحيث أن هذه الطاقة تكون عالية جدا فهي تعمل على تنشـــيط بعـــض الجزيئات وتدخل في التفاعلات الكيماوية المستمرة وفى كثير مـــن الأحيـــان تكون هذه التفاعلات الكيماوية العضوية قليلة الضرر بالخلية حيث عديد مـــن مثيلتها من الخلايا تستطيع تعويض وظيفة الخلايا الداخلة في التفـــاعل وفـــى أحيان أخرى يحدث ضرر بالغ نتيجة لهذه التفاعلات فترتبك جميع العمليـــات الحيوية التي تقوم بها هذه الخلايا بمعنى أن إشعاعات التأين تحدث سلسلة من التفاعلات تبدأ بالتفاعلات الكيميائية وتنتهي بإرتباكات فسيولوجية وبعمليـــات التمثيل الغذائي ،شكل رقم (٨-٢) .

وتختص مرحلة التغـــيرات الطبيعيـــة(Physical change stage) بعمليـــة امتصاص الطاقة وعادة تحدث في مدة وجيزة جدا تصل إلـــي ١٠ -١٣ ثانيـــة وفى مساحة تبلغ محيط الذرات أما مرحلة التغيرات الكيميائيـــة (Chemical change stage) فهى الفترة التي تحدث فيها تنشيط الجزيئات وتفاعلاتـــها مـــع بعضها البعض ومع محتويات الخلية وتنتهي عندما تصل إلى حالة الاتـــزان الكيميائي وتستغرق ١٠ -٦ ثانية وتشمل مسافة ١٠ -٩ من المتر ،أما المرحلـــة الفسيولوجية (Physiological Stage) فتشمل تسلسل عمليات التمثيـــل الغذائـــي بالإضافة إلى التغير البيو كيميائي وتتم في أكـــثر مـــن ١٠ ٦ مـــن الثانيـــة وخطورة هذه المرحلة تتوقف على مدى الضرر الذي حـــدث وهـــل يمكـــن للخلية التغلب عليه أم لا وتوجد محاولات ليست بـــالكثيرة لدراســـة التـــأثير المحتمل حدوثه من(Ionizing radiation) على اســـتجابة ورد فعـــل الأجـــهزة البيولوجية عند تعرضها للمواد السامة.



شكل رقم (٨-٢) : تأثير إشعاعات التأين

ويؤثر التعرض للإشعاع على حواجز الأنسجة الدمويـــة Boold tissue) barriers (فيحدث تغيرات بالأنظمة الإنزيمية وإضطرابات في نوعيـــة نمــط (Pattern) الجهاز الإخراجي الطبيعي في كثير من الحيوانات بما فيهم الإنسان ومن المتوقع أن هذا التعرض له المقدرة في التـــأثير على التوزيع والتمثيـــل الغذائي والإخراج على الأقل لبعض العقاقير والمـــواد الســامة فمثـــلا عنـــد تعرض الجسم كله للإشعاع وجد له تأثير خافض ومعتمـــد علـــى الجرعـــة (Dose-dependent) لنشاط الإنزيم (Pseudo cholinesterase) في الفئران الكبيرة والصغيرة مع تغيرات في إستجابة الجهاز الهضمي بالفئران الكبيرة لكل مـــن الفيسوستجمين (Physostigmine) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) .

physostigmine (esenne)

neostigmine

هذا ولم يحدث أي تغيير معنوي عنـــد الســمية الحـــادة لفعـــل المبيـــدات الكرياماتية(Cholinergic carbamate) أو المبيدات الفسفورية العضوية وذلك فـــي الحيوانات التي تعرضت أجسامها بالكامل للإشعاع كما لـــم يحـــدث تغييـــر واضح في تأثير ترياق (Antidote) الأتروبين في هذه الحيوانات بينما المـــواد المهدئة للجهاز العصبي المركزي ذات تأثير معنوي لحـــدوث تغـــيرات فـــي الاستجابة ورد الفعل فتزداد سمية الأمفيتامين والبنتيلين تترازول عند تعـــوض الحيوانات للإشعاع بينما تنخفض مع مهدئات الجـــهاز العصبـــي المركـــزي كالبنتوباربيتول والكلورالوز عند تعرض رأس الكائن الحي فقـــط للإشـــعاع مما يرجح أن آليتها المسئولة عن التأثير هي سرعة النفاذ إلى المـــخ . أمـــا المواد المزيلة للألم (Analgesic) مثـــل المبـــيريدين والميثـــادون والكودايـــن والمورفين لم تحدث أي تغيير في الاستجابة أو رد الفعل بينما يحدث تغيـــير معنوي قليل في السمية وإزالة الألم الناتج عن المـــواد المســـكنة والخافضـــة للحرارة(Antipyretic analgisics) كالأسبرين والأنيلين والأمينوبيرين والأنتيبيرين .

٣-٤-العوامل البيئية الكيميائية (Chemical Environmental Factors)

المواد الكيماوية الموجودة في البيئة ذات مقدرة عالية في التأثير على الاستجابة أو رد فعل الكائنات الحية التي تتعرض للمواد السامة بصور متعددة منها التغيير في التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغيرات في امتصاص وتوزيع وإخراج المادة السامة .

وبالرغم من أن كثير من المواد الكيماوية قد أثبت تأثيره في حدوث صفة التشوه في حيوانات المعمل إلا أن قليل جدا من تلك الكيماويات يعمل على إحداث صفة التشوه في الإنسان .

أماكن هجوم وتأثير المواد الكيميائية على الجهاز التناسلي والتطور :

توجد في الكائنات الحية الحيوانية عدة نقاط تكون عرضة عن غيرها لهجوم المواد الكيماوية أكثر من غيرها ، وتتلخص فيما يلي :

١. المواد الكيماوية التي تهاجم الزيجوت تمنع تكوين وتطور الكائن الحي لحدوث العقم في أحد أو كلا الوالدين علاوة على حدوث طفرات .
٢. قد تتدخل المواد الكيماوية مع دورة حياة الكائن الثدي عند الحمل فتعمل على منع إستمرار خطوة من خطوات عملية الإخصاب وقد تعمل على منع إنقسام الخلايا في حياة الجنين الأولى مع إمكانية حدوث تغيرات طفرية في الزيجوت ويكون تأثيرها مبكرا في عمر الجنين إما أو يحدث الضرر سالف الذكر أو لا يحدث بمعنى أن الخلية قد تتعدى أثر التغيير وتستمر في حياتها أو لا تقوى على تحمل التأثير فتموت .
٣. تعمل المواد الكيماوية على عدم تثبيت الكائن المتكون وطرده من الرحم فتكون النتيجة الحث على الحمل الكاذب (Pseudo Pregnancy) .
٤. تؤثر المواد الكيماوية على التطور الطبيعي للمشيمة وذلك بالتغير في الوظائف الإنزيمية وليس تركيب المشيمة فأهم وظائف المشيمة كونها مركزاً نشطا للتغيرات ووظائف التحول الحيوي لجميع المواد الخارجية والداخلية المنشأ والتي تتعرض لها فالعقاقير قد تؤثر على وظائف المشيمة فترتبط مع أماكن النقل المختلفة بسطح أغشية المشيمة كما يحدث مع أزرق ترايبان (Trypan Blue) المسببة للتشوه نتيجة لإرتباطها مع كيس المح في المشيمة (Yolk sac placenta) والموجود أيضا في كل القوارض كالفئران أوالطيور فتمنع نقل ومرور المادة الغذائية الهامة .

٥. عند مهاجمة المواد الكيمائية للأجنة في وقت حدوث تكوين الأعضاء يحتمل تكوين تغيرات تشوهيه وكلما كانت المهاجمة مبكرة أثناء تكوين الأعضاء كلما زدادت فرصة إكتشاف المظاهر الشاذة في الجنين الناتج بينما كلما تقدمت عملية تكوين الأعضاء أصبح من الصعب إكتشاف التأثير التشوهي للمواد الكيماوية .

٦. أما إذا تعدى الجنين فترة تكوين الأعضاء وبدأ نموه الطبيعي فإن تأثيرها لا يتعدى كونه سميا وليس تأثيرا تشويهيا بأي حال من الأحوال .

٧. وبنهاية فترة الحمل تبدأ المشيمة في الضمور والفساد المسببة للتشوه (Degeneration) وهنا فإن تأثير العقاقير المتعرض لها الجنين لا تكون تشوهيه وإنما يكون التأثير سمياً .

٨. أما في طور الطفولة وما بعدها فإن صفة التشوه لا تحدث إطلاقا بينما يكون التأثير السمي هو السائد والذي يختلف كميا في الطفولة عنه في البالغين فقيمة الجرعة القاتلة للنصف لكثير من العقاقير تكون قليلة في الصغار عنها في البالغين بينما بعض العقاقير الأخرى مثل التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي نجد قيمتها تكون أعلى عند الأطفال عنها عند البالغين فعندما يكون هذا الإختلاف كميا يكون الأساس في الإختلاف بيوكيميائيا ففي مرحلة الطفولة يكون الحاجز الدموي المخي غير مكتمل النمو بالمقارنة بالبالغين وعلية نجد أن معظم المواد التي لا تستطيع الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي في البالغين تصل بسهولة في حديثي الولادة مسببة سمية عالية والمثال على ذلك مادة البيلروبين(Bilirubin) فأثناء عملية الولادة لا يستطيع الطفل حديث الولادة إفرازها فتتوزع الزيادة منها في جسمه مسببة للصفراء الفسيولوجية (Physiological jaundice) وقد تتركز في العقد العصبية القاعدية Basal) ganglia) وتسبب مرض (Kernicterus) المميت أو المؤدى للتأخر العقلي في الأطفال الذين يتغلبون على الموت بالإضافة لضعف مقدرتهم على التحول البيولوجي للسموم أما نتيجة للنقص الكامل أو للنمو الجزئي للعمليات الإنزيمية اللازمة لذلك .

معايير التشوه (Teratolgy Parameters) :

لابد وأن نضع في الإعتبار عند دراسة صفة حدوث التشوهات عـــدة نقاط أهمها :

١. إختيار نوع الحيوان (Choice of Species) :

لا يوجد أي حيوان ثدي يستطيع أن يكـــون إنمـــوذج كـــاملا لإجـــراء التجارب المعملية علية ، بحيث تتوافر فيه كل الصفات التـــي يتصـــف بـــها الإنسان وبحيث يكون له نفس التشابه مع الإنسان في ايض المواد الكيماويـــة والعقاقير علاوة على وجوب تشابه في مشيمته من الناحيـــة التشـــريحية ، و إحتوائها على نفس الطبقات الخلوية و في نفس سمكها ، هذا بالإضافـــة إلـــى نفس نشاطها في عمليات الإيض . ولا يقتصر الأمر على ذلـــك ، فلابـــد أن يعطى الحيوان تحت التجربة الأجنة المتعددة ، مع قصر في مـــدة الحمـــل ، وصغر حجم حيوان التجارب مع قلة تكاليف تربيته ، وحتى القردة من ســـلالة (Rhesus) و التي تجمع إلى حد كبير كل الصفات المذكورة سابقا .

كذلك فبالرغم من أن القردة التابعة لرتبة (Primates) تتشابه إلـــى حـــد كبير مع الإنسان في عديد من النواحي إلا أن ندرة هذه الحيوانات وضخامـــة حجمها وعدم سهولة التعامل معها بالإضافة لإرتفاع تكاليف إعاشتها كمـــا أن لها فترة حمل طويلة وتنتج جنين واحد في كل فترة حمـــل فـــإن كـــل هـــذه العوامل أدت إلى إستحالة استخدامها كحيوان تجارب لدراسة صفة التشـــوه. كذلك فإن القردة من النوع شيمبانزى(Chimpanzee) الذي ينظر إليها كحيوانـــات تجارب بديلة للإنسان فهى فى الواقع نوع مهدد بالانقراض .

وبالرغم من أن الكلاب غير مستعملة في التجارب بشكل كبير إلا أن لها من بعض المميزات في دراسة صفه التشوه ما يدعو إلى استخدامها كحيـــوان تجارب فنوع الكلاب (Beagle) إستعملت على نطاق واسع كحيوانات تجارب معملية حيث لا يوجد بها كثير من التنوع الوراثي ولكـــن إرتفـــاع تكـــاليف تربيتها بالإضافة لعدم تشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان عـــلاوة علـــي أن فترة حملها ليست قصيرة قد عرقل إستخدامها في التجارب المعملية بكثرة .

وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن القطط يمكن أن تكون مصـــدرا مقبـــولا لدراسة صفة التشوه معمليا وخاصة أنها ذات أحجام وتكلفـــة معقولـــة إلا أن صعوبة التعامل مع بعض أنواعها بالإضافة إلى أن الرغبة الجنســـية : دورة الشبق (Estrus) عندها لابد من حثها ومعاملتها بمادة (Gonadotropin) عـــلاوة

على ذلك أيضا إختلاف فترة الحمل وعدم وجـــود ســلاله موحـــدة يمكــن استخدامها في التجارب المعملية .

لهذا إتجهت كثير من الدراسات لإستخدام الأرانب فهى شائعة الاستعمال لقصر مدة حملها ويمكن التعامل معها بسهولة ويسر إلا أن من أهم عيوبـــها أنها حيوانات عشبية لا تتشابه إطلاقا في الوظائف الهضمية مع الإنسان آكــل اللحوم كما أنها بطبيعتها تعطى أجنة ذات مظاهر شاذة لعدم نقائـــها وراثيـا بالإضافة لعدم وجود فترة محددة للحمل بل تتراوح بين٣٢–٣٦ يوما.

أما خنازير غنيا (Guinea Pigs) فتمتاز بتشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان لحد كبير ولكن فترة حملها طويلة (٦٠ يوما) في نفس الوقت تنتـج ٤ أجنـة فقط في كل حمل .

ويمكن إعتبار الفئران (Rats) حيوانـات نموذجيـة لاسـتخدامها فـي التجارب المعملية حيث صغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعـامل معها وخاصة أن الأنثى الواحدة تعطى من ٨–١٨ جنين أو صغـير ولكـن يعاب عليها أنها تقادم بشدة حدوث التغيرات التشوهيه ويرجع ذلك إلى إرتفـاع معدل التمثيل الغذائي بها مقارنة بالأرانب والفئران الصغيرة كذلـك وجـود كيس مح المشيمة (Yolk -sac placenta) مبكرا أثناء تكون الأعضاء فعند تعرضه للعقاقير قد يسبب تشوه في الفئران بينما لا يحدث هذا في الحيوانات الراقية .

وتعتبر الفئران الصغيرة (Mouse) من أحسن الحيوانات المستخدمة فـي التجارب المعملية لدراسة تأثير المواد الكيماوية في إحداث التغيرات التشوهيه نظرا لصغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها واسـتجابتها لإظهار صفة التغيرات التشوهيه تقع بين الأرانب والفئران الكبيرة فـالفئران الصغيرة لها ميل شديد نحو إظهار صفة سقف الحلق المشـقوق عـن الفـأر الكبير ولكن يعيب عليها صعوبة تربيتها حتى تصل عدد التلقيحات الناجحـة من ٣٠–٥٠% فقط حتى يحدث الحمل بالإضافة إلى وجود تشوهات تلقائيـة أعلى منه في الفأر الكبير ولكنة أقل بكثير مما يحدث في الأرانب .

وكثير من دراسات التغيرات التشوهيه إنصبت على إستخدام بيض الفراخ المخصب كحيوانات تجارب لكثرة مميزاتها فـي تجـارب دراسـة الأجنـة والتشوهات فهي صغيرة الحجم ويمكن التحكم في وقت ودرجـة حضانتـها والجو المحيط وإمكانية إستخدام أعداد كبيرة منها وفى أي وقت ومع كل هـذا لا ينصح بدراسة تأثير العقاقير والمواد الكيماوية المختلفة على مثل هذا النوع

حيث أن الفراخ ليست حيوانات ثديية وتعتبر البيضة نظام حيوي مغلق ليس له وسائل إخراج وعلية فأن حقن المادة الكيميائية المختبرة في البيضة ستظل داخلها حتى يخرج الفرخ وتبقى معه إلى ما بعد الفقس بدون تحول أو فقد إن لم يحدث لها تحلل مائي كذلك يتبقى ٣/١ كيس المح عند الفقس ثم يمتص في خلال ٢٤ساعة بعد الفقس علاوة علي أن المواد الكيميائية القابلة للذوبان في الدهون تتركز بكيس المح ثم تمتص بالفرخ عند الفقس هذا بجانب أن بعض المذيبات مثل الديوكسان (Dioxane) تحدث مظاهر شاذة (Malformations) .

٢-طريقة التعاطي (Route of Administration):

يمكن القول عموما بأن طريقة إعطاء المادة المختبرة يؤثر كثيرا على الجرعة وبالتالي على النتيجة المتحصل عليها فعند دراسة أي من المواد الكيماوية والسموم لابد وأن نسلك نفس طريقة التعاطي التي ستؤخذ بها وعادة يكون طريقها هو الفم (Oral) فهو الطريق المفضل لإعطاء مادة الإختبار إلا أنه في بعض الأحيان تمسك المادة المختبرة بشدة مع الغذاء فتسبب عدم إنتظام في عملية الامتصاص وهنا يمكن إعطاء مادة الاختبار بطريقة أخرى ويفضل الحقن البريتوني فهو يشبه في تأثيره إلى حد كبير إعطاء المادة عن طريق الفم .

وعند إتباع طريقة الحقن بالغشاء البرتيوني يجب ألا تحقن المادة في رحم الأم (Uterus) وأن نضع في الإعتبار عدم الحقن المباشر في الجنين الموجود وقت حقن الأمهات الحوامل . كذلك فقد وجد أن المادة المختبرة عند حقنها في الغشاء البرتيوني لا تتعرض لفعل الإنزيمات كما يحدث عند إعطائها عن طريق الفم بل تمتاز بكونها تنقل إلي الكبد بسرعة عكس ما يحدث عند إعطاء المادة تحت الجلد (Sub- cutaneously route) .

أما طريقة إعطاء المادة المختبرة عن طريق الوريد فتجري عندما تكون كمية المادة المختبرة صغيرة جدا أو صعبة الامتصاص كالمعادن الثقيلة (الرصاص) لذا تعطى عن طريق الوريد (Intravenous injection route) .

والتعرض للمبيدات غالبا ما يكون خلال الجهاز الهضمي (Oral Ingestion) أما بالنسبة للقائمين بعمليات الرش يكون تعرضهم عن طريق الجهاز التنفسي (Inhalation route) أو عن طريق الجلد (Intradermal route) .

٣-الوقت الأمثل للتعاطي (Critical time of Administration) :

عند دراسة التشوهات يعتبر الوقت الذي تعطى عنده المادة المختبرة من الأهمية بمكان حيث يؤثر تأثيرا ملحوظا علـــى النتـــائج المتحصـــل عليـــها فالمعاملات بمادة تحدث التشوه في وقت معيـــن مـــن الحمـــل قـــد يـــتزامن مع تطور سريع في جهاز معين في هذا الوقت بذاته فالجرعات العالية مـــن فيتامين أ (١٥,٠٠٠ وحدة (Iu/kg) / كيلو جرام) للفئران الكبيرة فـــي اليـــوم الثامن من الحمل تؤدى لحدوث تشوهات في الهيكل العظمى بينما إذا أعطيـــت نفس الجرعة في اليوم الإثنى عشر فإنها تسبب شق في سقف الحلـــق كذلـــك عند إعطاء مادة سيكلو فوسفاميد (Cyclo phosphamide) وبجرعة تعـــادل ٢٠ مللجم / كج للفئران في كل من الأيام ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ من الحمل فـــإن ذلك يؤدى لزيادة عقل أصابع الأطراف الأمامية (Polydactyl) أو إندماج العقل (Syndactyl) أو إنخفاض عدها (Ectrodactyl) أوغيابها (Adactyls) .

كذلك فعند حقن الفئران في الوريد بجرعة ٢٥مجم / كـــج مـــن مـــادة نترات الرصاص في منتصف اليوم التاسع من الحمل تحدث تشـــوهات فـــي الجزء الخلفي من الجنين في حين إعطائها عند اليوم العاشر تســـبب مـــوت الجنين ويرجع ذلك لأنه لا يوجد بنهاية اليوم التاسع دورة دموية في الجنيـــن فتتوزع نترات الرصاص بواسطة أوعية بروتين المح(Vitelline) والتي تخـــدم الجزء الخلفي من جنين الفأر بينما في اليوم العاشر تكون الدورة الدموية تامـــة النمو وتعمل بكفاءة فتصل نترات الرصاص لكل الجسم مؤدية لموت الجنين.

ويمكن القول بصفة عامة أن إعطاء المادة الغريبة (Xenobiotic) ســـواء أكانت عقار أو مادة كيميائية أو مادة سامة مختبرة وتحدث تشوه عند الوقـــت الحرج (Critical time) فإنها تسبب أقصى تأثير من التشوهات وعندما تعطـــى المادة في ظرف يوم قبل أو بعد الوقت الحرج بجرعة أعلى مـــن الجرعـــة الحرجة يحدث عدد قليل من التشوهات وعلية فإن أكثر عـــدد يحـــدث مـــن التشوهات يكون عند تعرض الحيوان أثناء الوقت الحرج وبالجرعة الحرجة.

٤-الجرعة الحرجة (Critical dosage) :

يوجد للمواد المسببة للتشوهات جرعة معينة يطلق عليها الجرعة الحرجـــة (Threshold dosage) فلو أدخلت مادة سامة أو عقار عند أي جرعة في النظـــام البيولوجي الذي يكون في حالة توازن ثابت ولا تحدث أي إضطراب في هـــذا

النظام يعتبر ضرب من الخيال . هذا الاضطراب قد لا يمكن إكتشافه نتيجة لعدم وجود الأجهزة الدقيقة للقياس و ليس نتيجة لعدم حدوثه وعلية فإن الجرعات التحت حرجة (Sub- threshold) والتي يعتقد أنها لا تحدث تأثير بينما هذا التأثير يكون قد حدث ولم يمكن إكتشافه بواسطة التقنية الحالية أو أن هذا التأثير قد تم إصلاحه بواسطة النظام البيولوجي لذا لن يلاحظ أي ضرر أو تأثير وقد يعمل النظام البيولوجي في الكائن الحي على الوصول إلى حالة جديدة من التوازن (Homeostatic balance) وهنا يختلف نواتج أو محصلة هذا التوازن الجديد عن تلك النواتج العادية والتي تسمي بالمظاهر الغير طبيعية (Malformation) .

يمكن إختيار الجرعة لبعض المواد المسببة للتشوه والتي تنتج أعلى عدد من المظاهر الشاذة التشوهيه و التي تعطى أدنى عدد من موت الأجنة من خلال منحني العلاقة بين الجرعة واللوغاريتم (Log – Dose relationship) .

وعادة ما نجد أن الجرعة المطلوبة لإحداث التشوه في يوم معين من وقت تكوين الأعضاء يختلف بإختلاف الكائنات الحية ، بمعنى وجود علاقة غير مباشرة بين الوقت الحرج والجرعة الحرجة .

فكما سبق عند الوقت الحرج تكون الجرعة الحرجة المطلوبة أقل بكثير من الجرعة التي تستخدم في غير الوقت المثالي للحمل لإحداث صفة التشوه.

وتوجد كثير من المواد المحدثة للتشوه تعمل بكل طرق الميكانيكيات المختلفة ، بينما البعض الأخر إما أن يؤثر بكل الطرق أو لا يؤثر إطلاقا وفى هذه الحالة الأخيرة تظهر الاستجابة للجرعة في منحنى حاد (Steep) أو أن التأثير التشوهي هذا قد أصبح من الحدة الكافية للدرجة التي تعمل على موت الجنين .

تقسيم التشوهات (Malformations) :

تنقسم التشوهات إلى ثلاثة مجاميع تبعا إلى طريقة الكشف عن وجودها إلي :

١-تشوهات تري بالعين (Gross Malformation) :

صفات هذا النوع من التشوه يمكن رؤيته مباشرة بالعين المجردة خارج جسم الجنين .

٢-تشوهات في الأنسجة الرخوة (Soft - tissue Anomalies) :
وهذه التشوهات يمكن إكتشاف وجودهـا بتشـريح الجنيـن أو عمـل تحضيرات نسيجية له.

٣- تشوهات عظمية (Bone Anomalies) :
وهذه التشوهات يمكن رؤيتها في الأجنة التي إستخلصت منها الأمعـاء و الأعضاء الداخلية وعوملت بحيث تصبح شفافة حيث يتم صبغها بعـد ذلـك بصبغة الأليزارين الحمراء (Alizarin) فيظهر الهيكل العظمي بوضوح .
وعموما نجد أن حيوانات التجارب تعمل على تحطيم صغارها المشـوهة فإناث الفئران مثلا سواء الكبيرة أو الصغيرة تلتهم صغارها المشوهة حديثـة الولادة بينما الأرانب تظل تطأها بأقدامها حتى المـوت ثـم تقذفـها خـارج عشاشها وعلية فأن القائمون بدراسة صفة التشوه يلجئون دائما إلي فتح بطـن الأمهات الحوامل قبل توقع يوم الولادة ، حتى يمكنـهم اسـتخراج الأجنـة المشوهة ودراستها بالإضافة إلى فحص الأجنة الميتة التـي امتصـت فـي موقعها حتى يمكن الجزم من حدوث الموت مبكرا أو متأخرا أثناء الحمل .
و توصى هيئة الاغذية والعقاقير(Food & Drugs Administration : FDA) بأن ثلث عدد الأجنة تؤخذ لدراسة هيكلها العظمي بينما الثلـث الأخـر لدراسـة التشوهات في الأنسجة الرخوة .

دراسة صفة التشوه والسمية بعد الولادة لبعض العقاقير المختارة
(Teratology and Perinatal Toxicalogy of Selected Drugs)

أثبتت الدراسات أن عدد المواد المحدثة للتشوهات والمعروف عنها إحداثها لصفة التشوه في الإنسان تعتبر قليلة وهي :

- الثاليدوميد (Thalidomide)
- هورمونات الإستيروجينات والأندروجينات (Androgens & Estrogens)
- فيتامين أ (Vitamin A)
- المواد المسـتخدمة فـي العـلاج الكيمـاوي للسـرطان Cancer (Chemotherapeutic agents)

• مضادات التمثيل (Antimetabolites) كالأميثوبترين (Amethopterin)

• مركبات الألكلة (Alkylating compounds) مثل مركب (Busulfan) و مركب (nitrogen mustards) .

$(Cl-CH_2CH_2)_2S$

غاز الخردل

(Mustered gas)

البروجستيرون (Progesterone)

الاستروجين (Estrogin, 17 β - estradiol)

(Amphetamine) امفيتامين

l-phenyl-2-propylamine

(Methidrine) مثدرين

Methamphetamine

بينما المواد والتي يشك في كونها محدثة للتشوه في الإنسان ليست كبيرة وهي :

• ميكليزين (Meclizine)
• كينين (Quinine)
• فينمترازين (Phenmetrazine)
• تتراسيكلين (Tetracycline)
• هيدانتوين (Hydantoins)
• سيكلو فوسفاميد (Cyclophosphamide)

كلور أمفينا كول / كلورمايسين

Chlormycine (chloramphenicol)

تراسيكلين

(Tetracycline)

وعلى العكس فأن العقاقير المقيدة الإستعمال والتي تؤخذ للعلاج ولم تظهر أي مظاهر تشوهيه في الإنسان لكنها تحدث هذه الصفة التشوهيه في حيوانات تجارب عديدة مثل :

- الساليسيلات (Salicylates)
- فيتامين أ و د (Vitamins A and D)
- أدرينو كورتيكويدات (Adreno corticoids)
- أنسيولين (Insulin)
- سلفونيل يوريا (Sulfonyl ureas)
- هيدانتوين (Hydantoins)

H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 H CH_3 HO
فيتامين «د» (D)

CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_2OH CH_3
فيتامين «أ» (A)

وإعتبار مثل تلك العقاقير كمواد محدثة للتشوهات في حيوانات التجارب له عديد من الأسباب أهمها :

- الجرعة (Dosage) :

الجرعة الحرجة التي تسبب التشوه بجميع أنواع حيوانات التجارب تعتبر مرتفعة لحد ما بالرغم من أن مثل هذه الجرعة لم يصل إليها الإنسان كمادة (Busulfan) حيث أنها غير محدثة للتشوه في الإنسان عند الجرعة التي تشفى المرض وعلى العكس فهي محدثة للتشوه عند الجرعات التي تستخدم وتسبب الإجهاض . ومثال أخر هو أقراص الأسبرين التي تسبب التشوه في الفئران الكبيرة عند جرعة ٣٥٠ مللج/كج وهذه الجرعة نادرا ما يصل إليها الإنسان.

• التوقيت (Timing) :

عند تعرض حيوانات التجارب لمواد مشكوك في إحداثها للتشوه في وقت محدد فإنها تحدث مظاهر شاذة فمادة دايفينيل هيدانتوين (Diphenyl hydantoin) تحدث إنشقاق في سقف الحلق في الفئران الصغيرة لو أعطيت في المدة من ١١-١٣ يوم من حدوث الحمل بينما الجرعات المتعطاه يوميا عن طريق الفم أثناء فترة الحمل كلها لا تحدثه ويرجع السبب إلى تحسن ايض هذه المادة نتيجة الحث الذاتي لإنزيمات الميكروسومات الكبدية على أيضها.

• الأيض : التمثيل (Metabolism) :

قد يختلف الحيوان الحامل عن الإنسان في إيض العقاقير بالإضافة إلى إختلافهم في معدل هذا الإيض فإذا كانت المادة التي تحدث التشوه هي ناتج الإيض فإن كلا النوعين يمكن أن ينتهي تمثيله الغذائي بنواتج مختلفة كذلك فإن معدل التمثيل الغذائي أو الإيض ونقطة الاتزان له تعمل على التحكم في تركيز ناتج التمثيل الغذائي لنقله إلى المشيمة في أي وقت وعندما تكون المادة هي نفسها التي تحدث التشوه فإن معدل الإيض أو التمثيل الغذائي يصبح ذو أهمية كبيرة حيث أن كمية المادة المتاحة وعند نفس الجرعة تكون أقل بكثير في الكائن الحي ذو معدل الإيض السريع عنه في حيوان أخر ذو معدل تمثيل غذائي أو إيض بطئ .

الباب التاسع

السموم والملوثات البيئية المسرطنة

وتكوين السرطانات (التسرطن)

عرف في تاريخ الإنسانية عديد من الأمراض التي تسبب الخوف والرعب منها ففي العصور الأولى ظهر مرض البرص المزمن الوبائي (Leprosy) ومعد يتسبب عن بكتريا *Mycobacterium leopard* وأعراضه تكوين عقد أو تقرحات بالإضافة لتشوهات وإضطراب في الإحساس ثم ظهر الطاعون (Plague) في العصور الوسطى وعرف تحت أسم الموت الأسود بينما في القرن التاسع عشر كان السبب الأساسي للمرض في الإنسان هو إنتشار السل وبحلول القرن العشرين والتقدم العلمي الكبير وخاصة في عِلم البكتريا والصحة العامة ومنتجات العقاقير الجديدة إنخفضت الإصابة بكثير من الأمراض ويمكن القول بإختفاء معظمها . أما مرض السرطان فربما يرجع تواجده لزمن بعيد حيث نشأت الكائنات الحية عديدة الخلايا فأثبت علماء الحفريات وجود الأورام في عظام الديناصورات وعرف قدماء المصريين بوجود السرطان في الإنسان حيث أثبتوا على ورق البردي باللغة الهيروغليفية وجود الأورام الإكلينيكية وأكد ذلك تشريح المومياتِ.

وقد ظهر أول وصف عن أنواع الأورام في القرن الرابع قبل الميلاد بواسطة Hippocrates الذي استعمل إصطلاح ورم غدي (Carcinoma) ليدل على وجود ورم ينتشر ويقتل المريض وأقترح أنه يتسبب عن مادة صفراء الشديدة السواد (Black bile) تنتج كما ظن من الطحال والمعدة (وليس بواسطة الكبد كما هو معروف الآن) وقد أستمر هذا الاصطلاح إلى ما يقرب من ٢٠٠ سنة حتى ظهر العالم Galen في القرن الأول قبل الميلاد وبدأ يميز بين الأورام الطبيعية مثل تكوين الثدي في الإناث في سن المراهقة وبين الأورام الأخرى التي تتعدى الظروف الطبيعية مثل التئام العظام المكسورة أو الشروخ بالإضافة لوصفة تلك الأورام الغير طبيعية على أنها نموات عشوائية في الأنسجة ولقد دامت الآراء الطبية للعالمين لعدة قرون حتى أصبح تفهم ومعرفة مرض السرطان وإنتشاره بكثرة في القرن التاسع عشر نظراً للدراسة المستفيضة لعلمي التشريح والأنسجة حيث أكد Bichat وبعده Muller نظرية Galen وإفترضا نشأته من التكوين العارض للنسيج فكان هذا مشجعا للعالم Pasteur الذي إقترح نظريته بأن كل خلية تنشأ من خلية أخرى (Omnis cellula et cellula) . أما العالم Virchow فأوضح العلاقة بين الإثارة المزمنة وحدوث السرطان بالإضافة إلى التقدم العلمي في هذا القرن حيث ظهرت ثلاثة نظريات عن كيفية نشوء مرض السرطان :

- **نظرية الإثارة (Irritation theory) :**

نشأت هذه النظرية عند اكتشاف أن الإثارة (Irritation) بواسطة المركبات الكيميائية الغير منقاة أو عند التعرض للإشعاع هما السبب وراء حدوث السرطان حيث أكد وجود تقرحات معينة في بعض أنواع السرطان.

- **النظرية الجنينية (Embryonic theory) :**

أعتمدت هذه النظرية على الجدال القائم بأن في بعض الحالات النادرة قد تؤدى علامات الولادة : الشامة: الوحمة (Birthmarks) إلى حدوث السرطان وأن الأورام الجنينية والمسماه (Teratomas) قد تحدث في البالغين أيضاً .

- **نظرية المتطفلات (Parasitic theory) :**

نشأت هذه النظرية في عهد باستير Pasteur فقد حدث تقدم كبير في فهم الأمراض المعدية ومسبباتها وكان من الطبيعي إتجاه بعض العلماء إلى محاولة معرفة سبب حدوث السرطان فأقترح Dove نظريته التي تشير إلى أن بكتريا *Micrococcus meoformans* هي المسئولة عن حدوث السرطان بعدما تمكن من عزلها من عدة أنواع من السرطان .

وجدير بالذكر أن أولى الملاحظات التي سجلت عن إصابة الإنسان بالسرطان ترجع إلى القرن الثامن عشر والتاسع عشر حيث لاحظ John Hill سنة ١٧٦١ زيادة الإصابة بسرطان الأنف في الأفراد الذين يتعاطون النشوق بينما أكد Sir Percival pott عام ١٧٧٥ إصابة الأفراد الذين يقومون بتنظيف المداخن بمرض السرطان لتعرضهم السطحي لسناج وقطران الفحم .

ومضى ما يقرب من قرن ونصف حتى أكدا Yamagata & Ishikawa ١٩١٨ما أشار إليه Pott سابقا من أن الاستخدام السطحي المتكرر لقطران الفحم الذي وضعه على أذن الأرانب قد أحدث أوراما جلدية سرطانية وكانت أول تأكد لحدوث السرطان في الحيوان وبعد بضعة سنوات أستطاع Kennaway بالإشتراك مع Hieger تصنيع مركب [a,h] anthracence الذي أحدث سرطان جلدي في الفئران الصغيرة .

وقبل نهاية القرن التاسع وجد Rein ١٨٩٥حالات متزايدة من سرطان المثانة في العمال المتعاملين مع صبغات الأنيلين ثم تبعه بثلاث سنوات

Leichtenstern ونظريته التي تشير إلى أن سرطان المثانة كان سببه مـادة -2) naphthyl amine).

وقد تعرف كل من Hewitt & Hieger، Cook على مادة Benzo (a) pyrene كمادة مسرطنة تستخرج من قطران الفحم بالإضافة إلى نجاح Yoshida فـي نفس السنة لأحداث السرطان داخليا في الفئران الكبيرة عند إعطائـها عـن طريق الفم مادة (Ortho-amino azotoluene).

وتم التعرف على بعض المواد المسرطنة قبل بدء الحرب العالمية الثانيـة وبإنتهائها تم التعرف على الميكانيكية التـي يتـم بـها حـدوث السـرطان (Berenblum . shubik . Rous & Mottram) الذين ميزوا بين الإثارة والتقـدم فـي تكوين سرطان الجلد . ويعتبر القرن العشـرين فاتحـة المعرفـة الحقيقيـة للأسباب الرئيسية وراء حدوث السـرطان والمـواد الكيميائيـة المسـرطنة بالإضافة إلى الإشعاع .

عملية أتسرطن (Carcinogenesis)

هي عملية التطور المتعدد للورم السرطاني بدء مـن طـور الإسـتهلال (Initiation phase) يعقبه طور تعزيز أو ترقي المـرض (Promotion phase) ومنتهيا بالطور المتقدم للمرض (Progression phase) وحقيقـة الأمـر فـإن الأطوار المتعددة لحدوثه غير معروفة بالدقة وبالضبط ولكن يمكن تلخيـص الخطوات التي تؤدى إلى حدوثه فيما يلي :

١-التحول الحيوي لمادة قبل مسرطنة (Pro-Carcinogenic) لحمض ديزوكسي نيوكليك نشط
٢-خطوة الإثارة من خلال الإرتباط التساهمي مع حمض ديزوكسي نيوكليك
٣-ثبات الطفرة في حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمي بخطوة الإثارة أيضا
٤-ظهور الطفرة وتعزيزها (Promotion) مع تغيير الوظيفة الخلوية.
٥-تكوين ونمو الـورم وتعزيـزه (Promotion) فيكـون واضحـا إكلينيكيـا وباثولوجيا
٦-نمو الورم وتقدمه (Progression) في الكم والكيف وتحوله لورم خبيث
٧-إنتشار الخلايا المتكونة لأجزاء أخرى من الجسم فتنمو أورام ثانوية .

١-الإستهلال (Initiation) :

١-١-عملية التأثير السام للجين (Genotoxic Process) :

يحدث الإستهلال على مستوى حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمى المادة المسرطنة المؤثرة على الجين بالمادة المستهلة أو البادئة (Initiator) وتعمل على تغير معلومات الجين بالخلايا فتهرب الخلايا بطريقة أو أخرى من التحكم الطبيعي في إنقسام الخلية وتسلك إنقساما خلويا عشوائيا لحد ما .

وينتج التأثير السام للجين نتيجة تفاعل المادة المسرطنة مع الجزئيات الكبيرة كحمض ريبو نيوكليك والبروتينيات والدهون وتكون مهمة في وقت متأخر من حدوث السرطان (والتي تكون المجموعة الفردية من الكروموسومات وما عليها من جينات (Genome)) إلا أن الهدف الأساسي للمسرطنات هو حمض ديزوكسي نيوكليك في الخلية والدليل على ذلك أن معظم المواد المسرطنة مواد مطفرة أيضا حيث تعمل المسرطنات(الكيماوية والبيولوجية) والإشعاع على تغير في حمض ديزوكسي نيوكليك .

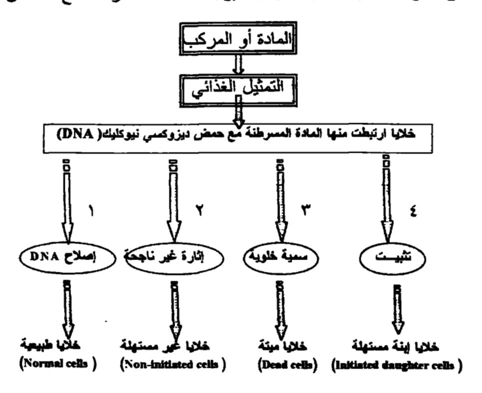
وتعتبر الكيماويات المسرطنة أهم المركبات التي درس تأثيرها في أحداث السرطان فمعظمها نشطة في خطوات متتابعة أثناء عملية التمثيل الغذائي مؤدية إلى تكوين إليكتروفيلات نشطة (Electrophiles) تنتهي بحدوث السرطان (أسس علم السموم للمؤلف) . والمراكز المحبة للإلكترونات ترتبط اشتراكيا مع مواقع نيوكليوفيلية (Nucleophilic) محبة للشحنة الموجبة للجزئيات الكبيرة في الخلايا بما في ذلك حمض ديزوكسي نيوكليك وقد تتطور في أربعة إتجاهات :

- الإصلاح (Repair) : حيث تحدث ميكانيكيات تعمل على قطع هذا الضرر فينكمش حمض ديزوكسي نيوكليك ويستطيع الحمض إحلال هذا الجزء المنكمش بأخر سليم نتيجة لكسر الروابط الإشتراكية وترجع الخلايا لطبيعتها.
- قد يحدث أن تستمر الروابط الاشتراكية ولكن في مواقع على الحمض غير مهمة لإثارة تكون الورم .
- قد تكون المركبات المسرطنه سامة بالنسبة للخلايا فتحدث إثارة بها إلا أنها تموت ولا تتم أثارتها حتى النهاية
- أو قد تتكون الإثارة في الخلايا الإبنه التي تتبع ترسيخ الرابطة الاشتراكية في حمض ديزوكسي نيوكليك .

١-٢-الإستهلال بواسطة المركبات الكيماوية المسرطنة :

١-٢-١- التمثيل الغذائي :

تعتبر معظم المركبات المسرطنة مواد قبـــل محدثـــة للســـرطان (Pro-Carcinogens) وعلية لابد من تنشيطها داخل الجسم عن طريق عمليات التمثيل الغذائي فتصل في النهاية لمادة مسرطنة ويتطلب التمثيل الغذائـــي إنزيمـــات سائدة داخل الجسم وحيث أن التفاعلات السائدة فـــي الطـــور الأول والثـــاني تعتبر لحد ما معقدة لذا نجد أن المادة المسرطنة تسلك عدة تغـــيرات حيويـــة كتداخلها في بعض مكونات مكان ما بالجسم فتحولها لمادة غير نشطه بينمـــا تفاعل لاحق بمكان آخر بالجسم يحولها لمادة نشطة مسرطنة وتعـــرف هـــذه العملية بإعادة التنشيط (Reactivation) ، شكل رقم (٩-١) والذي يبين التتـــابع الممكن حدوثه بالخلية الناتجة منها بعد إرتباط المادة المسرطنة مع الحمض .



شكل رقم (٩-١) : التتابع الخلوي بعد إرتباط المادة المسرطنة بالحمض.

العوامل المؤثرة على التمثيل الغذائي للمركب المسرطن
Factors Influencing the Metabolism of a Carcinogen

١-التغير في عمليات التمثيل الغذائي (Altered Metabolism):

يتحكم في عملية تنشيط أو عدم تنشيط أو إعادة تنشيط المـادة المسـرطنة عدة عوامل وتتوقف النتيجة النهائية على إمتزاج تفـاعلات هـذه العوامـل وأهمها :

- التحفيز الإنزيمي(Enzyme Induction) هو زيادة كمية الإنزيـم بـالطور الأول والثاني لتخليق البروتين الذي يعقب تعرض الكائن للمادة الكيمائيـة المحفزة وقد ينتج عنها زيادة أو نقص التكوين النهائي للمادة المسرطنة .
- التثبيط الإنزيمي فتؤدى عادة لإنخفاض التنشيط الأيضي .
- التخلص من نواتج التمثيل الغذائي حيث يقوم الجلوتـاثيون وبعـض الأنزيمات مثل (Superoxide dismutase : SOD) بعملية هدم وإزالة السـمية (Detoxifying) لنواتج التمثيل النشطة .
- هذا بالإضافة إلى العمر والجنس والحالة الغذائية ومكوناتها
- الضغوط التي تقع على الكائن ألحي .

٢-التخصص العضوي والفروق بين الأنـواع (Organ specificity & species differences)

يختلف نشاط وتخصص مادة التفاعل في أنزيمات الطور الأول والثـاني من عضو لعضو ومن فرد لآخر ومن نوع لآخر وتبعا لهذه الإختلافات نجـد تنوع قوة تأثير المواد المسرطنة في العضو وفى الفرد والنوع . وعلية فـإن وجود أنواع مختلفة من شبيهات الإنزيم (Isozymes) ومدى حساسيتهم للعوامل السابقة يصبح من المستحيل تقريبا إستخدام الأبحاث خارج الجسـم (In- vitro) للتنبأ بما يحدث من تأثير داخل الجسم (In-vivo).

ب-الأرتباط التساهمي (Covalent binding).

غالبا ما تكون المادة المسـرطنة المتكونـه فـي النهايـة إليكتروفيليـة (Electrophile) وترتبط اشتراكيا مع مجاميع نيوكليوفيلية (Nucleophilic) فـي

الخلية وهذه المواد تكون جزئيات شحيحة نسبيا في الإلكترونات(خاصة الكربون يليه النيتروجين) فإذا نقص منها إلكترون تسمى بالشقوق (Radical) وتسمى في حين نقص زوج من الإلكترونات بالكاتيون (Cation) وتكون مثل هذه الجزيئات المحبة للإلكترون إرتباط اشتراكي مع الجزئيات الكبيرة بالخلية والغنية في المواقع النيوكليوفيلية (الكبريت والنيتروجين والأكسجين) فإذا حدث ذلك إختياريا على مستوى المادة الوراثية فإن إستهلال تكوين السرطان قد تحدث .

ويوجد بالخلايا الحية عديد من مواقع الإرتباط النيوكليوفيلية فالماء أكثر شيوعا في كونه نيوكليوفيلي ويكون حالة هامة من عدم التنشيط كما يحتوى البروتين في تكوينه على مجاميع نيوكليوفيلية كمجاميع الثيول في باقي جزئيات حمض السيستئين (Cysteine) كذلك أصول الأحماض النووية فالجوانين عند المواقع O_6 ، N_7 ، N_3 ، N_2 ، C_8 ومواقع قاعدة الثيميدين و اليوراسيل هي O_2 , O_4 , N_3 بينما في السيتوسين (Cytosine) تكون هذه المواقع عند N_2 ، O_3.

guanine (5)
N 2,3,7,8,O6

adenine (4)
N1,3,6,7

thymine (3)
(uracil)
O2,4,N3

cytosine (2)
O3,N2

$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$, methionine

$HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH$, cysteine

جـ- مواقع الإرتباط الحرج في أصول حمض ديزوكسي نيوكليك
(Critical DNA binding Sites in the DNA bases)

يعتبر حمض ديزوكسي نيوكليك هدفا أساسيا لفعل المركبات الكيماوية المسرطنة ويعتقد أن الارتباط الاشتراكي لنواتج التمثيل الغذائي المحبة للإلكترون (تحمل شحنة موجبة (Electrophilic)) للمواد المسرطنة مع مجاميع نيوكليوفيلية محبة للنواة (تحمل شحنة سالبة (Nucleophilic)) في الحمض تلعب دورا أساسيا في التحفيز أو الحث هذا بالإضافة إلى الاعتقاد أيضا

بوجود مواقع للارتباط خاصة على النيوكليدات (Nucleotides) في الحمض تعتبر أيضا هامة في نجاح عملية التحفيز والحث وما يثبت هذا الإعتقاد للدراسات العديدة التي أجريت على ألكلة الأحماض النووية بمركبات ن-نيتروز (N-nitrose) مثل ن-ألكيل-ن-نيتروز يوريا (N-alkyl-N-nitrose urea) و داي ألكيل نيتروز أمين (Dialkyl nitrose amines) .

وبالرغم من أن المواد المحبة للالكترونات ترتبط بسهولة على موقع N_7 بالجوانين لكن لا توجد علاقة بين هذا التكوين وأحداث الأورام وعلى العكس من ذلك فإن ألكلة الموقع O_6 على الجوانين يلعب دورا هاما في التحفيز لأحداث السرطان وكلما زادت ألكلة O_6 وقلت ألكلة N_7 إزدادت قوه تكوين السرطان بمركب ن-نيتروز والسبب هو أن ألكلة O_6 في الجوانين يحدث لها تشفير خاطئ بواسطة أنزيم (DNA polymerase) منتجا إستبدال في تزاوج الأصول (Base Pair) وهذا لا يحدث فى حالة ألكلة N_7 في الجوانين .

وفى التجارب المعملية يحدث نفس الشيء بالنسبة لمواقع الإرتباط المحبة للإلكترون بالأحماض النووية فمثلا كل من O_6 المؤلكلة فى الجوانين و O_4 المؤلكلة فى الثايمين يحدث لهم تشفير خاطئ بواسطة الأنزيم (DNA polymerase) بينما لا يحدث هذا بعد حدوث الميثلة (methylation) لكل من الجوانين والأدينين على المواقع ١، ٣، ٧ وفى الثايمين على موقع الأوكسجين ٢ (O_2) أما فى الجسم (In-vivo) فلابد أن نضع في الإعتبار الظروف والعوامل الأخرى مثل القدرة على إصلاح الحمض فهذه العملية هي التي تحدد التخصص العضوي للأورام حيث توجد أعضاء يكون لها القدرة على منع تراكم الحمض ذو الموقع O_6 المؤلكل للجوانين بينما توجد أعضاء وأنسجة أخرى لا تستطيع منع تراكم الحمض المؤلكل فيه الموقع O_6 للجوانين .

وتأثير الإرتباط الاشتراكي مع الحمض يتوقف أيضا على المركب المسرطن نفسه فنجد أن عملية الميثلة للموقع O_6 على الجوانين تؤدى لتشفير خاطئ للجوانين وعلية ينتسخ الجوانين كأنه أدنين بينما لو أرتبط المركب (Benzo[a] Pyrene) مع الجوانين فإن الأخير ينتسخ كالسيتوسين أو الثايميدين .

كذلك فإن ألكلة الحمض قد تغير من التحكم في الفعل الوراثي به علاوة على أن المادة المسرطنة قد تتداخل مع أنزيم (DNA Polymerase) مما قد يؤدى لخطأ تشفير أصول الحمض.

د- مواقع الإرتباط الحرجة بالحمض في المادة الوراثية

(Critical DNA binding Sites in the genome)

قد يؤدي إتكماش (Adduct) الحمض إلى حدوث الضرر في التكوين الوراثي بالإنسان محدثا طفرات (Point mutations) أو حذف في الكروموسوم أو وضعة في غير مكانه فإذا ما حدث التغيرات الوراثية في أجزاء غير مهمة نسبيا فإن التأثير (الضرر) يكون بسيطا أما إذا حدثت في جينات مسئولة عن نمو الخلية وتميزها فهنا قد يحدث تغيير في الخلية وتسمى بالجينات الحرجة (Oncogenes).

١-٢-الإستهلال بالمسرطنات الطبيعية (Initiation by physical carcinogens):

١-٢-١-الإشعاع (Radiation):

ينقسم الإشعاع إلى:

- إشعاع متأين (Ionizing radiation): يتسبب عن جزئيات ألفا وبيتا والنيوترونات بالإضافة إلى الموجات الالكترومغناطيسية بما في ذلك أشعة إكس وأشعة جاما وكلها تسبب أورام لتأثيرها السام على الجينات (Genotoxic effect) لصفاتها المتأينة فعندما تنساب الطاقة تتكون شقوق حرة وأيونات أو جزئيات مثارة (Excited) تكون نتيجتها حدوث طفرات وكسور بالكروموسومات بالإضافة لحدوث سرطان في الدم: لوكيميا (Leukemia) والتأثير على إفراز هرمون غدة الثيموس (Thymus) جدول رقم (٩-١).

جدول رقم (٩-١):أنواع السرطان الناتجة عن مصادر إشعاع مختلفة:

مصدر الإشعاع	السرطان
الراديوم (^{228}Ra)	العظام
الثوروتراست (^{228}Th)	الكبد والأوعية الدموية
اليود (^{131}I)	الغدة الدرقية
أشعة اكس	الجلد

- إشعاع غير متأين (Non – Ionizing radiation) كالأشعة فوق البنفسجية (Ultra Violet : UV) والضوء فتواجده المنتشر يعتبر جزء مكون لأشعة الشمس. وعموما فطول الموجات بين ٢٨٠ - ٣٢٠ نانوميتر تعتبر

ضارة لتأثيرها على الحمض وتستطيع الأشعة فوق البنفسجية أحداث شذوذ (Aberration) في الحمض .

١-٢-٢-الأسبستوس (Asbestos) :

تشكل شكل وأبعاد جزئيات الأسبستوس العوامل الأساسية في كونه مادة مسرطنة ويماثله الألياف الزجاجية حيث يكون لها نفس الأبعاد ولكن أقل في تأثيرها المسرطن .

ويؤدي التعرض المزمن لمادة الأسبستوس لزيادة فرصة تكوين سوطان الرئة وخاصة في الخلايا الملتهمة (Phagocytes) ويطلق عليها أورام الخلايا الملتهمة في الغشاء البريتوني والبلوري (Meso thelioma) .

أما التعرض الطبيعي أو المعتاد له لا يعتبر سام على المستوى الوراثي وإنما قد يكون مسببا للسرطان عن طريق خفض مناعة الكائن .

١-٢-٣-تفاعلات الأجسام الغريبة (Foreign – body reactions) :

يؤدي وضع البلمرات كالبلاستيك تحت جلد الفئران الكبيرة إلى حدوث السرطان بعد فترة حضانة طويلة . وليس للتركيب الكيماوي أهمية كبيرة حيث أن المواد المعدنية تحدث نفس التأثير ولكن المهم هو الشكل والسطح الخارجي للمادة فالمواد الناعمة أكثر تأثيرا من المواد الخشنة أو المواد المثقبة والأقراص السميكة أكثر تأثيراً في الإستهلال وأحداث السرطان بالمقارنة بالأقراص الرقيقة علما بأن تأثيرها على التكوين الوراثي غير معروف وأن الإستهلال لا ينتج عن تفاعل هذه المواد مع الجسم إنما يكون نتيجة التعزيز (Promotion) المستمر في الإستهلال الذاتي أو من مواد أخرى مسرطنة أو عن طريق تكوين الشقوق الحرة المحدثة لضرر في حمض أو قد تنشأ طفرات أثناء حث الخلية على التميز نتيجة لعدم التكرار الصحيح في الحمض أو ربما الإفتراضات الثلاثة مجتمعة .

١-٢-٤-الإستهلال المزمنة (Chronic initiation):

قد تكون الالتهابات المزمنة عامل يؤدى لتكوين السرطان عن طريق ما يشابه تفاعلات المواد الصلبة (Solid – state reactions) كما بسرطان الشفة السفلي في الأفراد الذين يدخنون البايب.

وكل ما يهيج الجلد تعد معززات (Promotors) لحـــدوث الســـرطان عنـــد التعرض لمواد مسرطنة أي أن المواد الطبيعية المسرطنة تؤثر عن طريـــق خفض المناعة (Epigenic) عقب التعرض لجرعات مواد مسرطنة أخري .

١-٣- الإستهلال عن طريق المواد البيولوجية المســـرطنة(Initiation by biological carcinogens)

تعيش الكائنات البيولوجية المســـرطنة بمســـتعمرات وتصيـــب الإنســـان والحيوان بالسرطان وتشمل الفيروسات والبكتريا والفطر والديدان المتطفلـــة داخليا ويعتبر الفيروس أكثرها أهمية لتأثيره المســـرطن المباشـــر. وترجـــع أهمية البكتريا لتكوينها مواد مسرطنة كالنيتروزأمينات بينما قلما أن يعقـــب إصابة الفطريات سرطان وتتواجد في الغذاء وتلوثه بنواتج المسرطنة .

١-٣-١-المتطفلات الداخلية (Endo parasites) :

أكتشف Fibiger أورام في الخلايا الطلائية للجهاز الهضمي بالفئران الكبـيرة المصابة بالديدان الأسطوانية من جنس *Spirotera* حيث تتخـــذ الصرصـــار كعائل وسطى بينما تعيش عند البلوغ في معدة الفئران الكبيرة وقد نجح العـالم في أحداث الأورام عند إستخدام الديدان وأصابتها للفـــئران معمليـــا وعليـــة سميت بالديدان المسرطنة وثبت فيما بعد أن هذه الديدان ليست عاملا لإحداثها بل كان السبب غذاء الفئران ينقصه فيتامين أ فـــزادت عـــدد الخلايـــا:فـــرط الإستنساخ (Hyperplasia) بالإضافة لحدوث تنسج:ميتا بلاسيا Metaplasia (تبدل مباشر من شكل نسيجي لآخر) في جدار المعدة وهما المسئولان عن حـــدوث أضرار المعدة . كذلك توجد أنواع أخرى من الديدان تعمل أحـــداث بعـــض أنواع السرطانات فديدان *Schistosoma haematobium* تسبب حـــدوث التـــهابات مزمنة بالمسالك البولية وبإصابتها بالبكتريا فأنها تحـــول مركبـــات الأميـــن الموجودة إلى نيتروزأمين مسرطنة .

١-٣-٢-البكتريا (Bacteria) :

تنتهز البكتريا وجود أماكن ملائمة لنموها في الجسم(كالمثانة بعد إصابتـــها بديدان *Schistosoma haematobium*) وسرعان ما تنمو وتكون مستعمرات تقـــوم بتصنيع بعض المواد كالنيتروزأمينات التي قد تصبح ملائمة لتنشيط حـــدوث السرطان في الجسم .

١-٣-٣-الفيروسات المسرطنة (Carcinogenic Viruses):

بعض الفيروسات تسبب سرطان بعض الأعضاء وفي نوع أو أكثر من الحيوانات وميكانيكية تكوينه غير معروفة بالضبط بالرغم من وجود بعض الدراسات كالتي أجريت على فيروس أورام حمض الريبونيوكليك والمسماه (Retroviruses) تشير إلى تمهيد الطريق لفهم هذه الميكانيكية فقد أوضحت إحتواء هذه الفيروسات على جين الورم(Oncogene) والذي إكتسبته من خلال إرتباط المادة الوراثية (Genome) للفيروس مع تلك الخلوية ومثل هذه الجينات تكسب الفيروسات شراسة مرضية لإحداث السرطان في حديثي الولادة بالإضافة إلى أن هذه الجينات تكون قادرة على إحداث التحولات الخلوية خارج الجسم (In- vitro) .

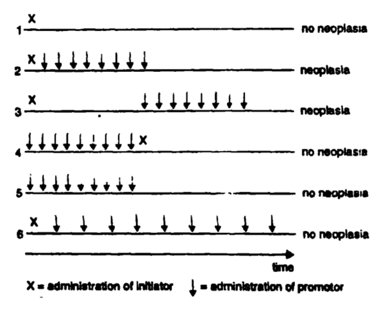
فالخلايا الطبيعية بما فيها خلايا الإنسان تحتوى عادة على جينات مشابهة لحد كبير مع جينات الورم بالفيروس والتي غالباً ما تعبر عن نفسها بمستوى قليل جداً فإذا أرتفع مستوي تواجدها عبرت عن نفسها بشدة فيؤدي ذلك إلى حدوث تحولات بنفس هذه الشدة .

وحديثاً أتجه الإهتمام لفيروسات (HumanT-cell Lymphotropic : HTLV) المرتفعة النشاط والحيوية والتي ينتمي إليها واحد أو أكثر من الفيروسات حيث يكون نظام المناعة الخلوية معرضاً لهجومها وهوما يؤدى بدوره إلى نقص المناعة كمرض الإيدز ويؤدى أيضا إلى حدوث أورام تشمل خلايا -ت حيث أعيد تسمية هذا الفيروس إلى (HIV1&2) ويطلق على هذه المجموعة من الفيروسات النشطة والمسببة للأمراض المزمنة السريعة الإنتشار (Lentivirinae) وقد لوحظ أصابه مرضي الإيدز بالأورام السرطانية والمسماة بأسم (Kaposis sarcoma) وهو نادر الحدوث ومع هذا فقد يصاب به مرضى زراعة الكلى ومرض ورم اليمف (Lymphoma) •

مرحلة نمو الورم وتعزيزه :التخلق المتعاقب (Promotion : The epigenetic : Process)

يعد المركب المشجع لحدوث السرطان هو المادة التي على المدى الطويل والتعرض المستمر يزيد الحث على أحداث السرطان وذلك بعد أن يكون الكائن الحي قد تعرض للمادة البادئة فعلا (Initiator) فلقد أطلق هذا

الإصلاح بعد دراسات مستفيضة عن فترة حضانة مرض السـرطان وبعـد تعرض حيوانات التجارب لجرعات من البادىء للمرض وقد توصل البحـاث Berenblum & Shubik في الأربعينات للنتائج التالية حيث أفـادا أن التعـرض لجرعة واحدة فقط من البادىء لا تسبب حدوث السرطان فـي خـلال مـدة محددة كما يبين الخط الأول شكل رقم (٩-٢) أما إذا تلـي التعـرض لـها جرعات متكررة من البادىء فإن السرطان يتكون في المدة المحددة للتجربـة كما يبين الخط الثاني هذا بالإضافة إلى حدوث سرطان الجلد حتى ولو مضـى وقت ما بين التعرض للبادىء والتخلق المتعاقب (Promotor) كمـا بـالخط الثالث ولا يحدث أي تأثير لو أستعمل (Promotor) فقط كما بالخط الخـامس و حتى ولو أستعمل قبل البادىء كما بالخط الرابع بالإضافة إلى عـدم مقدرتـه على الحث في تكوين السرطان إذا أستخدم على فترات طويلة متباعدة كمـا بالخط السادس إلا إذا كان (Promotor) له صفات البادىء:المبادرة (Initiation) •



شكل رقم (٩-٢) :دراسات المبادرة–التقدم على الفئران

وعموماً يمكن رؤية تغيرات كثيرة بواسـطة الميكروسكوب الضوئـي وتسمى بالتهاب ما قبل حدوث السرطان (Pre-nepotistic lesions) •

وكثير من المواد المشجعة لحدوث السرطان في الكبد تكون عبارة عـن مواد مؤثرة على الإنزيمات وفعلها وعلى العكس من ذلك فأحياناً تكون مـواد مضادة للمسرطنات إذا مأعطيت مع أو قبل التعرض للمادة المسرطنة مباشرة أما إذا أعطيت بعد التعرض للباديء فتقوم بالحث على إنتاج السرطان ويمكن معرفة ذلك من العدد المتزايد من الفجوات (Islets) في خلايا ما قبل حـدوث الأورام وليس من السهل تمييز مثل هـذه الفجـوات أو البـؤرات المتكونـة بإستخدام صبغات الهستولوجي وإنما هناك طرق كيميائية هستولوجية يمكـن بواسطتها التعرف على هذه البؤرات بسهولة حيث نجد أنها تختلـف إختلافـاً مميزاً عما يحيط بها من خلايا الكبد الأخرى فيما عدا ذلك يكون من الصعـب ملاحظتها أو تمييزها عن الخلايا الطبيعية وعليه فمن الأصح الإشـارة إلـى هذه الفجوات أو البؤرات بأنها ألتهاب مـا قبـل السـرطان (Per-nepotistic) وليست ألتهابات ورمية حميدة (Benign nepotistic) حيث أن الإصطلاح الأخـير يتصف بالتمييز الواضح عن الخلايا المجاورة والمحيطة •

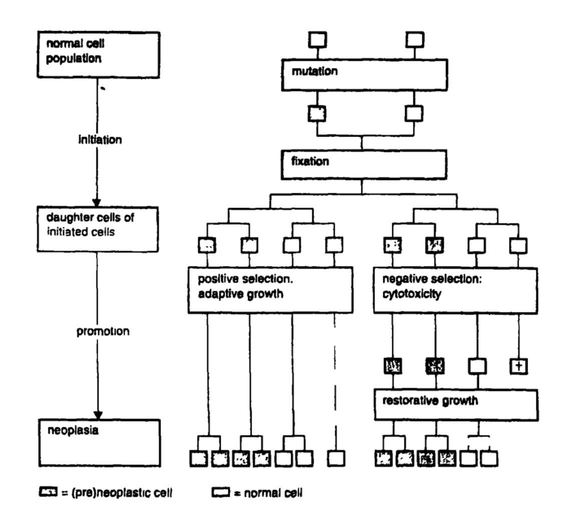
وعند التعرض للمركب الباديء (المحث) والذي يعقبة مباشرة التعـرض للمادة المعززة المشجعة (Promotor) فقد يؤدى هذا إلى حـدوث آلاف مـن البؤرات أو الفجوات ولكن بعضاً منها فقط هو الذي بتبعـة تكويـن الأورام (Neoplasia) وهذا يظهر مدى إنخفاض كفاءة تكوين السـرطانات فحساسـية الأنزيمات المختلفة تختلف كلية وتتذبذب مع الوقت وهو مـا يفسـر غيـاب التوافق في شكل الأورام (Phenotipical) •فتعمل المادة المشجعة على تغيـير في التكوين الوراثي للدرجة التي تؤدى إلى ظهور المجموع الخلوي أي تعمل على زيادة أعداد الخلايا الإبنة (Daughter cells) أي تحـث علـى الإنقسـام الخلوي الذي عادة يسلك إتجاهين أما ضغطاً إنتخابيا سالبا أو ضغطاً إنتخابيـا موجباً وهذا يعنى أنها تؤدى مباشرة الى حث الخلايـا علـى الإنقسـام وإذا ماإتصفت المادة المسرطنة بالمقدرة على الحث والتشجيع معا يطلـق عليـها مادة مسرطنة كاملة أما إذا كانت ذات صفات حث فقط فيطلق عليـها مـادة مسرطنة غير كاملة (Incomplete carcinogen) •

وفي حالة تكرار التعرض للمادة المسرطنة يصبح من الصعوبة بمكان التمييز بين الإستهلال والتقدم أو التعزيزجدول رقم (٩-١) :

جدول رقم (٩-١) : الفروق بين الإستهلال والتقدم في أحداث السرطان

الإستهلال أو المبادرة Initiation	نمو الورم وتعزيزه: تخلق متعاقب Promotion
لا يمكن إزالته (Irremovable)	يمكن إزالته (Removable)
غير عكسي (Irreversible)	عكسي (Reversible)
المجموع الخلوي غير مرئي (Invisible cell population)	على الأقل يمكن رؤية المجموع الخلوي بالميكروسكوب الضوئي
ذات سمة وراثية	ليست لها سمية وراثية ولكنها عملية تخلق متعاقب (Epigenetic)
تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك والانقسام الخلوي ضرورة لتثبيته (Fixation)	الانقسام الخلوي يعد آلية أساسية (Key mechanism)
تعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن بدون حد حرج	يعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن لها قيمة نظرية للحد الحرج

وترتفع حساسية الخلايا لمثل هذه الدرجة من التنبيه (Stimulation) بالمقارنة بمجموع الخلايا الطبيعية وهو ما يؤدى بدوره إلى زيادة إختيارية في أعداد الخلايا التي تبدأ ويطلق على مثل هذه المواد المشجعة أو المعززة إصطلاح (Mitogens) حيث أنهم يحثون على حدوث الإنقسام المباشر وتأثيرها يكون في نفس الوقت بجرعات غير سامة للخلية وحيث أن الإنقسام الخلوي هذا قد ينظر إليه على أنه تكيف للوضع الجديد (Adaptation to a new situation) ويسمي التفاعل النسيجي بالنمو التكيفي (Adaptive growth) شكل رقم (٩-٣)



شكل رقم (٩-٣):ضغط الإنتخاب الإيجابي والسلبي خلال تقدم ونمو السرطان

وتسلك المادة المشجعة للضغط الإنتخابي السالب عن طريق تأثيرها السام على الخلايا وبالتالي موتها وخاصة مجموع الخلايا الطبيعية وتوجد عدة طرق تؤدي إلى مقاومة الخلايا لهذا التسمم فعادة عندما تتعرض الخلية إلى المادة المشجعة تقل مقدرتها على تحويلها إلى نواتج تمثيل سامة كذلك فإن موت الخلايا المتعرضة يعقبة تجدد لعملية الأنقسام الخلوي وتكون إستجابة الخلايا هذه أسرع من إستجابة الخلايا الطبيعية .

وتحتوي المواد المشجعة (Mitogens) التي تعمل على الزيادة الإختيارية الموجبة في أعداد الخلايا التي شجعت على كل من المركبات الموجودة داخل وخارج جسم الكائن الحي فالهرمونات هي مواد داخلية المنشـأ قـد يعمـل إفرازها على حث إنقسام الخلايا وعليه فكثير من الـهرمونات تعتـبر مـواد مشجعة لنوع معين من السرطانات فمركب برولاكتين (Prolactin) مثلاً يعتـبر مادة مشجعة لسرطان الغدة الدرقية في حين يعتـبر هرمـون الإسـتروجين (Estrogen) مشجع لسرطان الكبد ٠

أما المواد المشجعة والموجودة خـارج الجسـم (Exogenous mitogens) فمنها (TPA · 12 – O – tetradecanoylphorbol–13 – acetate) وغيرها من إسـترات الفوربول (Phorbol esters) فلها تأثيرات متخصصة أهمها تأثيرها على الانقسـام الخلوي أما مادة الفينوباربيتال (Phenobarbital) فتؤدى إلى أحـداث سـرطان الكبد في الفئران الكبيرة والصغيرة ٠

وهذه المواد يعتقد أنها تعمل على ربط مستقبلات الخلية (Cell receptors) بطريقة تشبة المتبعة بالهرمون ومن الواضح أن عملية التشجيع هذه لا تؤثـر مبدئياً على مواقع السمية والجينات وإنما على مواقع التخلق المتعاقب الثانويـة (Epigenic) ٠

٢-٣-مرحلة نمو وتقدم المرض (Progression) :

وهي المرحلة التي تلي مرحلتي الإستهلال والحث أوالتعزيز أو التشـجيع (Initiation and Promotion) وخلالها يمكن إكلينيكيا ملاحظة تقدم ونمو الـورم والوصول لنهايته وعادة يكون الورم خبيثاً حيث يسيطر تماماً علـى عائلـه بالهجوم والإنتشار لأماكن مختلفة من الجسم ٠

وهناك إحتمال كبير لوجود خطوات عديدة غير معروفة حتـى الوصـول لنهاية هذه المرحلة فيحدث إنتقال أو تغيير من الخلايا الحميـدة إلـى تلـك الخبيثة ويعتقد أنه خلال هذه المرحلة الإنتقالية تتغير الخلايا السرطانية تغـيراً هاماً وجذرياً وفى نفس الوقت تلعب خلايا العائل (المريـض) دوراً هامـاً أيضاً من حيث تفاعلة مع مثل هذه الخلايا وخاصة جهازه المناعي الـذي لا يمكن إغفال دوره الهام وتكون التغيرات الخلوية مصحوبة عـادة بتغـيرات

السنين بدون أعراض إكلينيكية قد ينفجر المرض في المرضـــــي الأصحـــاء ظاهرياً حيث يحدث أحياناً سكون لخلايا الأورام بسبب تثبيط عملية الإنقســـام أو إضطراب في التوازن بين إنقسام الخلية والتحلل الخلــوي (Cytolysis) أو كلاهما معاً فالإنقسام المباشر يمكن التحكم فيه بواســـطة الخلايـــا الملتهمـــة الكبيرة (Macrophages) وعوامل أخرى مثل تمـــاثل الليمـــف(Lymphokines) وسوء التغذية أو الهرمونات التي تتحكم في نمو الأنسجة ٠

و وجه آخر لمرحلة نمو وتقدم المرض هو وجـــود فجـــوات فـــي الأورام بالإضافة إلى حدوث الغزو ويتحكم في الفجـــوات عـــامل تكـــون الأوعيـــة (Angiogenesis) ويصحب تكوين الفجوات في الورم غزو الأنســـجة المختلفـــة المحيطة والنسيج الليمفاوي بالإضافة إلى الأوعية الدموية بمساعدة عديد مـــن الأنزيمات مثل أنزيم الكاثيبسين والكولاجينيز (Cathepsin & Collagenase) وأيضا بواسطة زيادة حركة الخلايا ونتيجة لهذا الغزو ينتقل المرض من مكانه إلـــى أماكن أخرى مختلفة من الجسم ويسمى هذا الإنتقال بالنمو الإنبثـــاثي للـــورم (Metastases) وأثناء هذا الإنبيثاث عبر الأوعية الليمفاويـــة تدخـــل الخلايـــا السرطانية العقد الليمفاوية الموجودة في نفس المحيط لـــذا فـــإن الإســـتجابة المناعية لهذا المريض تلعب دورها الهام ٠ وفى حالة دخول خلايا الســـرطان إلى الأوعية الدموية في هيئة تجلطات صغـــيرة (Emboli) يتحطـــم معظمـــها نتيجة تفاعلها مع مكونات الدم في حين عند دخولها في نسيج أو عضو معيـــن تستطيع الحياة ومقاومة تكوين التجلط (Thrombus) وتنقسم الخلايا الســـرطانية ثانية ويحدث نمو إنبيثاثي دقيق (Micrometastases) الذي يستمر فـــي النمـــو والازدياد في الأنسجة الجديدة التي تغزوها وعليه تتسبب في التوالد أو التزايد (Proliferation) للأوعية الدموية مما يساعد أكثر على زيادة معدل النمو٠

٢ – ٤ –العوامل المهيئة (Predisposing Factors) :

إضافة إلى المركبات التي تعمل مباشرة على تكويـــن الســـرطانات مثـــل مواد الحث والتحفيز والمواد التي تعمل خفض المناعة(Immunosuppressive) توجد عوامل أخرى تلعب دورها الهام في تقدم مرض السرطان أهمها :

٢-٤-١-العوامل الوراثية (Genetic factors) :

قطعاً ليس مرض السرطان اختلال وراثي بل هو مرض مكتسب ومع هذا فهنالك عوامل وراثية تهيأ إزدياد فرصة تكوين السرطان فبعض الحالات النادرة من الإختلال الوراثي ذات علاقة وثيقة بفرط إزدياد الحساسية لحدوث ورم معين منها السيادة الجسدية الذاتية (Autosomal dominant) مثل مرض النموات العديدة بالقولون (Polyposis) وهو مرض عائلي وراثي حيث تظهر نموات (Polyps) في الأمعاء الغليظة قبل أن يصل المريض إلى سن الثلاثين وبالرغم من أن هذه النموات تكون حميدة إلا أنها تتحول فيما بعد إلى خبيثة وجحوظ العين (Retina : Retinoblastoma) يحدث في عيون الأطفال ومن مميزات هذا الإختلال السائد أنه غالباً ما يحدث في سن مبكرة وحدوثه عادة يكون ثلاثيا وثنائياً •

٢-٤-٢-العوامل الغذائية (Dietary factors) :

أقل قدر من السعرات التي يأخذها الحيوان تؤثر تأثيراً ملحوظاً في تطور السرطان فوجد أن حدوث أورام الجلد بواسطة مادة دايبنزانثراسين Dibenz [a]anthracene) أو تخفض بشدة الحدوث التلقائي لأورام الغدد اللبنية في الفيران الصغيرة هذا بالإضافة إلى المحتوى البروتيني في الغذاء قد يلعب دوراً هاماً في حدوث السرطان كما هو الحال أيضاً مع بعض المواد الغذائية فالغذاء الفقير في مادة الكولين (Choline) والغنى في الدهون يشجع تكوين أورام الكبد في الفئران الكبيرة فقد أثبتت التجارب على هذه الحيوانات أن الغذاء المقدم لها والمحتوى على كمية مرتفعة من الدهون أدت إلى تكوين السرطان في الغدد اللبنية إذا أعطيت الفيران مادة دايبنزانثراسين (Dimethylbenzo [a] anthracence) .

والفيتامينات أيضاً وخاصة فيتامين أ ، هـ لهما دورهما المثبط لتكوين السرطانات في حيوانات التجارب كذلك العناصر النادرة مثل السيلينيوم والزنك قد تثبط تكوين السرطان في حيوانات التجارب بينما النقص فيهما قد تسرع من تكوين الأمراض فالفيتامينات المضادة للأكسدة (Antioxidative) . مثل فيتامين هـ تنشط أثناء مرحلة الإستهلال فتعمل على إلتهام نواتج تفاعلات التمثيل الغذائي وبالمثل فيتامين أ فنشاطه يمتد أيضاً إلى

جميع المراحل من الإستهلال إلى نمو وتقدم المرض ولكن الميكانيكية المتبعة غير معروفة • فالسيلينيوم مكون أساسي في أنزيم (Glutathione peroxidase) والنقص في هذا العنصر النادر يؤدى إلى خفض أو إزالة الحماية ضد نواتج الأكسدة الفوقية لليبيدات (Lipid peroxidation) مثل هيدرو بيروكسيدات الليبيدات (Lipid hydroperoxides) . كما توجد بعض المحتويات الطبيعية في الغذاء لها تأثير مثبط مثل نواتج الإندول (Indole) والفلافونات (Flavones) والمركبات المتشابهة تركيباً معهم والتي تتواجد في بعض النباتات مثل الكرنب والبروكلى والقرنبيط وهى عادة نواتج مثبطة للإنزيم وعليه يحدث تثبيط لتنشيط عملية تكوين السرطان أثناء مرحلة الحث •

٣-الوراثة الجزيئية لتكوين السرطان (Molecular genetics of carcinogenesis)

حيث يتكون جسم الإنسان من حوالي ١٠ ١٤ خلية فلابد أن يتبع هذا الكم الهائل من الخلايا تجانس بينها مع تناغم محكم لأداء الوظائف المختلفة وفى حالة حدوث السرطان نجد أن الاتصال ما بين الخلايا يضطرب بشدة وأصبح السرطان متواجد بين الخلايا العديدة هذه ولفترة ما كان الإعتقاد السائد بأن حدوث السرطان مرجعه إلى التغيرات الوراثية وفى سنة١٩٢٩ تعرف العالم Boveri على الدور الهام والمنظم لنمو الخلايا والذي يتحكم فيها نوعان من الجينات هي :

- النوع الأول من جينات الورم (Oncogenes) ولها القدرة على حث النمو وحيث أنها زائدة النشاط فهي تعمل على الإسراع في النمو الخلوي المصحوب بإنخفاض في التمييز •
- النوع الثاني من جينات خمد الورم (Tumor–Suppressor genes) والتي تمنع تكوين الأورام ففي الخلايا الطبيعية نجد أن هذه الجينات تثبط النمو الخلوي وعند عدم تنشيط مثل هذه الجينات نجدها تؤدى إلى سرعة التزايد (Proliferation) وفقد المقدرة على الإتصال بالخلايا المجاورة •

٣-١-جينات الورم (Oncogenes):

عند عزل حمض الديزوكسي نيوكليك من الأنسجة السرطانية وأستخدمت مع فيبروبلاست طبيعية (f ibroblasts) في بيئة نجدها تسلك مسلكاً مختلف

تماماً بعد مضى فترة من الوقت فبدلاً من أن تنمو بطريقة طبيعية وبأسلوب منظم نجدها تكون مجاميع أو بؤرات تجمعية (foci) نتيجة تحولها بواسطة حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني وبذا تكون قد فقدت القدرة على التحكم في النمو ، وأصبحت خلايا سرطانية •وليس كل حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني له المقدرة على هذا التحول لكن بعض الجينات فقط هي التي تكون لها هذه القدرة وهنا تسمى بالجينات المسرطنة (Oncogenes) •

٣ - ١ - ١- التعرف على فيروس وجينات الورم :

يوجد نوعان من الفيروسات ذات علاقة وثيقة بتطور مرض السرطان في الإنسان حيث تختلف فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك عن بعضها البعض في الحجم الذي يتراوح بين ٥ - ٢٠٠ Kb • وتكون بعض هذه الفيروسات مسئولة عن حدوث مرض السرطان في الإنسان مثل فيروس (Epstein–Barr) وفيروس (Herpes simplex type 2) وفيروس (Papilloma) وفيروس (Hepatitis B) •

أما فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك والتي تعرف بأسم (Retroviruses) فهي تتكون من وحدتين كلاهما تحتوى على ما يقرب من ٨٥٠٠ نيكليوتيدات حمض الريبونيوكليك بالإضافة إلى حمض الريبو نيوكليك المرسل(tRNA) و٥٠ جزئ من إنزيم (Reverse transcriptase: DNA Polymerase) يوجد مجموعتان من فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك (Retroviruses) :

المجموعة الأولى : تتميز بجيناتها المتخصصة في تسلسل يحمل معلومات التحول لهذا تسمى بجينات التسرطن ويطلق عليها أيضاً الفيروسات التي تعمل على التحول العكسي الحاد (Acutely transforming retroviruses) ومن أمثلته (Prototype) و (Rous Sarcoma) لأورام الدجاج •

المجموعة الثانية :و تعمل على التحول العكسي المزمن ولا تحتوى على جينات التسرطن (Chronically transforming retroviruses) وتؤدى لحدوث السرطان بعد مدة طويلة من فترة الحضانة وعن طريق ميكانيكية غير معروفة (HTLV)•

ويهمنا في هذا المجال التعرض للمجموعة الأولى نظراً لأهميتها حيث يتصل الفيرس بغشاء الخلية عن طريق تركيبات معينة (Receptors) وعندما يخترق الخلية يتخلص من غطائه البروتيني فينساب الحامض النووي له ويبدأ في الإزدياد إما بإستخدام الإنزيمات الموجودة أصلا في الخلية أو باستخدام الإنزيمات التي يتحكم في تصنيعها المادة الوراثية للفيروس نفسه.

بعد تكوين البروتينيات التي تصنع أيضاً تبعاً للشفرة الوراثية للفيروس و تجمع الأحماض النووية والبروتينيات ببعضها مكونة فيروسات جديدة وقبل تداخل هذه الفيروسات الجديدة مع مادة العائل الوراثية نجد أن حمض الديزوكسي نيوكليك وحمض الريبونيوكليك بالفيروس يتحولا أولا إلى ديزوكسي نيوكليك وهنا فقط يأخذ الإنتساخ موضعة وتأخذ المادة الوراثية للفيروس (Retrovirus) في الإزدواج مكونة خيوط حمض الديزوكسي مزدوجة ثم تهاجر إلى النواة وتلتحم مع حمض ديزوكسي نيوكليك بالخلية ويسمى إنتساخ الفيروس (Proviral DNA) وهنا يجب الإشارة إلى أنه ليس كل (Retroviruses) تتحول إلي ديزوكسي نيوكليك بخلية العائل بهذه الطريقة وعليه تحولها إلي خلية سرطانية .

والاكتشاف الأساسي الذي دعي إلى نمو وتطور إصطلاح جينات الورم (Oncogenes) هو معرفة التسلسل الجيني من الفيروس (Rous sarcoma) الموجود في ديزوكسي نيوكليك الدواجن الأصحاء والغير مريضة بالإضافة لأنواع بيولوجية أخرى وهذا التسلسل الذي يطلق عليه (src) عرف بصفاته الجينية المسرطنة والذي يقوم بعملية التحول في خلية العائل فإذا تواجد (Src) في حمض ديزوكسي نيوكليك الدواجن الأصحاء بمعنى أن فيروس (Rous sarcoma) لابد من إحتوائه على تسلسل (Src) من مادة الخلية الوراثية ويقوم الفيروس بتحويلها أساساً من تسلسل غير ضار إلى مسرطن جيني نشط .

ومثال آخر هو جينات الورم (H-ras – Oncogenes) وتنشيطة في الأورام لا يكون بواسطة الفيروسات فقد أثبتت التجارب أن زراعة خلايا الفيران الكبيرة أصبحت متورمة بعد نقل عدوي من حمض ديزوكسي نيوكليك بمثانة مصابة بالسرطان هذا الحمض المزروع وجد بصورة مطفره للجين (H-ras-gene) في الإنسان ولقد أظهر هذا الجين تشابهات كثيرة مع Retroviral (H-ras-gene) أما صورتة الطبيعية فوظيفتها تنظيم النمو الخلوي .

ويشار إلى لجينـــات الـــورم (Oncogenes) بشـــفرة مـــن ثلاثـــة رمـــوز (Abbreviation) للورم الذي يتصل به الجينـــات المســـرطنة فمثـلاً الجينـــات المسرطنة للخلايا يشار إليها بالرموز (C-onc genes) بينما الجينات المســـرطنة للفيروس يرمز إليها بالرمز(V-onc genes) وحيـــث أن الجينـــات المســـرطنة للخلايا هي في الواقع جينات طبيعية لذا أطلق عليها الجينات الأوليـــة (Proto-Oncogenes) التي تتحول إلى جينات مسرطنة عن طريق التنشيط .

والميكانيكية المسئولة عن تنشيط الجينات المســـرطنة للخلايـــا (C-onc genes) في الفيرس تحدث عندما يندمج التسلسل الجينى للجين المسرطن فـــي المادة الوراثية الطبيعية مع مـــادة الفـــيروس الوراثيـــة وهكـــذا تتبـــع دور فسيولوجى مختلف .

عندما يتصف الفيرس بنشاط إنتساخى مرتفع سيؤدى هذا لإنتساخ متعـــدد كذلك فقد تفقد أجزاء من الجين المسرطن نتيجة للتحول مما يدل على حـــدوث طفرة وكنتيجة لذلك فإن ناتج هذا الجين:البروتين قد يتغير ويصبح مرض.

٣-٢-الجينات المسرطنة الخلوية والسرطان(Cellular Oncogenes and Cancer) :

تحتوي الخلايا الطبيعية على تعاقب جينى (Gene sequences) يطلق عليـــه جينات الورم الأولية (Proto – Oncogenes) والذي ينتقل إلى الفـــيروس وتندمـــج معه ونجدها تحت بعض الظروف قد تكتسب قوة الجينات المسرطنة عندمـــا يترشح الفيروس الحامل لها إلى خلايا أخرى .وتوجد الجينات المسرطنة فـــي أورام حيوانات التجارب التي تعرضت لكيماويات مسرطنة وأمكن مشـــاهدتها في الإنسان دون تعرضه للإصابة بالفيروس المسرطن وفـــي حالـــة غيـــاب الإصابة بالفيروس تتحول جينات الورم الأوليـــة (Proto-Oncogene) الخلـــوية إلى جين مسرطن قادراً على إحداث الأورام وهذه يكون منشأها في الطفرة .

٣-٣-جينات خمد تكوين الأورام (Tumor – Suppressor Genes)

بالرغم من أهمية الدور الذي تلعبه الجينات المســـرطنة المنشـــطة فـــي أحداث عملية تكوين السرطان إلا أن هذا لا يكون أكثر من ١٥ - ٣٠ % من حالات الأورام.في الإنسان وعليه فتنشيط الجينات المسرطنة ما هو إلا جـــانب

من الصورة . وحديثا اكتشفت مجموعة أخرى من الجينات تعمل عادة على خمد ومنع نمو الورم في الخلايا وهنا إما أن تفقد هذه الجينات أو تكون غير منشطة وتسمى مثل هذه الجينات التي تقف عائقا لنمو الأورام بجينات خمد تكوين الورم وتكون وظيفتها هي عكس وظيفة الجينات المسرطنة .

الكيماويات المسرطنة (Chemical Carcinogenesis)

يختص علم السموم بدراسة التأثير السئ والمعاكس للمواد الكيماوية بالإضافة إلى الميكانيكية التي يتم بها على الحيوانات عامة والإنسان خاصة فحدوث مرض السرطان نتيجة التعرض للمواد الكيماوية ما هو إلا جانب من الجوانب المختصة بالتأثير المعاكس للتفاعلات التوكسيكولوجية فالمواد المسببة للسرطان متشابهة جداً مع التي تحدث السمية أو العقاقير المستخدمة في العلاج ففي تجربة وجد أن الكيماويات المسرطنة أظهرت العلاقة بين الجرعة والاستجابة ويحدث لها تحول حيوي كما بالعقاقير الشبيهة التركيب بالإضافة إلى أن الاستجابة للمواد المسرطنة تختلف بإختلاف النوع والسلالة والجنس كما أنها تتفاعل مع مواد البيئة التي قد تعمل على زيادة أو نقص تأثيرها ومع هذا فهناك إختلافات هامة تجعل من المواد المسرطنة قسماً مميزاً في علم السموم البيئية (Environmental Toxicology) فهي تختلف في أن تأثيرها عادة غير عكسي والجرعة الواحدة رغم عدم استطاعة كشف تأثيرها إلا أنها تحدث بطريقة إضافية (Additive) أما تأثيرها المنشط مع المواد المسرطنة أو الغير مسرطنة الموجودة في البيئة فذات أهمية قصوى بالنسبة للإنسان لتداخلها وتفاعلاتها مع التكوين الوراثي والجزئيات الكبيرة بالكائن .

وقد اكتشف ثلاثة أنواع هامة من المواد الكيماوية والتي لها علاقة مؤكدة بحدوث السرطان في الإنسان وقد كان سناج المداخن وقطران الفحم أول من أكتشف تأثيرهما المسرطن بواسطة Sir Percivall Pott حين لاحظ أن كل مرضاه من الصبية أو الرجال صغيري الحجم والمشتغلين في تنظيف وكنس المداخن المستخدم فيها الفحم اللين ويعانون من سرطان الصفن (Scrotum) وأثبت ذلك تجريبيا وبالدليل القاطع Ichikawa , Yamagiwa سنة ١٩١٦ عندما استخدم قطران الفحم على أذن الأرانب فأحدث بها سرطان فإستطاع Kennaway ١٩٢٠ فصل مكونات قطران الفحم وأكتشف أن المؤثر هي

الـهيدروكربونات الأروماتيـة : (Polynucleated Aromatic Hydrocarbons Benzopyrene & Dibenzanthracene) . وتعتبر الأمنيات الأروماتية مجموعة من المواد الكيماوية المسرطنة لمثانة الرجال الذين يتعرضون في أعمالهم لمثـل هذه المركبات الأمينية والتي تثبت تأثيرها .

أنواع المواد الكيماوية المسرطنة (Types of Chemical Carcinogenesis):

أثبتت الدراسات أن بعض المواد المسرطنة تحدث السرطان فـي نفـس المكان الذي إستعملت فيه المادة المسرطنة ،جدول رقم (٩-٣)

جدول رقم (٩-٣) :أمثلة للمواد المسرطنة وخصائصها :

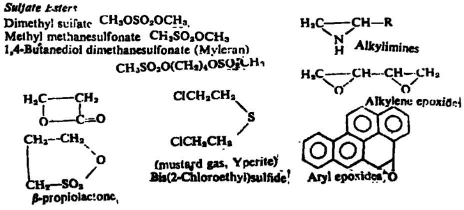
نوع المادة	صفاتها
تأثير مباشر أو مواد مسـرطنة أولية (Primary Carcinogens)	يكون تأثيرها عادة في نفس مكان استخدمها . لا تحتاج إلى تنشيط أيضى . معرضة لتحويلها إلى مادة غير سامة ،وأخراجها
تأثير ثانوي أو مواد مـا قبـل حدوث السرطان (Procarcinogens)	لا يظهر تأثيرها في مكان اسـتخدامها ن إلا فـي بعض أنواع المواد الكيماوية . عادة تؤثر على بعض الأنسجة المعينة . لا بد لها من التنشيط الأيضى . يحدث لها تحول إلى مادة غير سامة .
مواد تسـاعد علـى السـرطنة (Cocarcinogens) وهي مواد مشجعة (Promotors)	ليس لها تأثير مسرطن لو استعملت بمفردها . لكنها تحث على التأثير المسرطن .

وبعض المواد الأخرى لا تحدث إطلاقا أي أورام في أماكن اسـتخدامها إنما تظهر هذه الأورام فى أماكن بعيدة .وفي بعض الأحيان يمكن رؤية كـلا النشاطين متوقفا ذلك جزئيا على الجرعة والعوامل البيئيـة بالإضافـة إلـى

عوامل أخرى . كذلك فتوجد بعض المركبات التي قد لا يكون لـــها نشـــاط مسرطن إنما تعمل وتزيد من فرصة حدوث التأثير المسـرطن(Cocarcinogens) و لها أهميتها في دراسة ميكانيكية فعل جميع المواد المسرطنة حيــث تحــوم الشكوك دائماً حول بعض أنواع السرطانات في الإنسان لتعرضـــه لكميـــات صغيرة جداً من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى كميات كبـــيرة نســـبياً من المواد المساعدة على السرطنة ، فمثلاً حدوث سرطان الرئة في الإنســـان نتيجة لكثرة التدخين ولإحتواء قار التبغ على مواد تســـاعد علـــى التســـرطن . (Cocarcinogens)

١-المواد المسرطنة الأولية : ذات التأثير المباشر (Direct-Acting or Primary Cocarcinogens)

يكسب تركيبها المحب للإلكترونات (Electrophilic) صفة نشاطها الكيماوي والتفاعلي مع المواد النيوكليوفيلية المحبة للنواة (Nucleophilic) كما لا يجب وأن تكون نشطة التفاعل فتحلل مائيا أو بواسطة مكونات النسيج المحبة للنواة وعلى الجانب الآخر لا يجب وأن تكون بطيئة النشاط لدرجة تعرضها للتفاعل البيوكيميائي الذي يحولها لمادة غير سامة قبل إتحادها بالمواد المحبة للنواة وذات الحث على التسرطن .ومن أمثلتها اللاكتونات (Lactones) مثل بروبان سلفون (Propane suffone) والبروبيو لاكتون (B-propriolactone) و الإيبوكسيدات (Epoxides) والإيمينات (Imines) والخردل النيتروجيني ومشتقاته ومركبات الألكيل وكبريتات الإسترات (Sulfate esters) وبعض المشتقات الهالوجينية النشطة bis (chlorpmethyl) ether :



Bis(chloromethyl)ether : $ClCH_2OCH_2Cl$
Bis(chloroethyl)ether : $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$
Benzyl chloride : $C_6H_5CH_2Cl$
Methyl iodide : CH_3I
Dimethylcarbamyl chloride: $(CH_3)_2NCOCl$

$ClCH_2CH_2$ N $ClCH_2CH_2$

2-Naphthylamine mustard (Chlornaphazine)

$ClCH_2CH_2$ N—R $ClCH_2CH_2$

Bis(2-Chloroethyl)amine (nor-nitrogen mustard; R = H nitrogen mustard: R = CH_3)

H_2C—CH_2 N H_2C N N CH_2 H_2C CH_2

Triethylenemelamine

$ClCH_2CH_2$ N-p-L-$C_6H_4CH_2CHCOOH$ NH_2 $ClCH_2CH_2$

Melphalan (Sarcolysine)

$ClCH_2CH_2$ O N—CH_2 N—P— CH_2 $ClCH_2CH_2$ O—CH_2

Cytoxan (Endoxan)

٢–المواد المسرطنة الثانوية : مواد ما قبـــل الســرطنة : (Secondary or Procarcinogens)

يحدث التأثير المباشر النهائي للمواد المسرطنة التنشـــيط البيوكيميـــائى الأيضى لمواد تشكل منها مواد أخري (Precursor) وتسمى عادة بـــالمصدر أو الأصل (Parent) أو ما قبل حدوث السرطنة (Procarcinogens) مثل :

Benz[a]anthracene → (epoxide)

OH N N C O N N H OH → OH N N C O N N OR H

3-Hydroxyxanthine

NHCOCH$_3$ → O—SO_2OH NCOCH$_3$ or OCOCH$_3$ NH

N-2-Fluorenylacetamide
(2-Acetylaminofluorene)

4-Dimethylaminoazobenzene → OSO_2OH, NH

Aflatoxin B_1 → (OCH_3)

$CCl_4 \longrightarrow CCl_3^{\cdot}$

Carbon tetrachloride

$CH_3NHNHCH_3 \longrightarrow CH_3N(O){=}NCH_2OH \longrightarrow CH_3^+$

1,2-Dimethylhydrazine

Safrole ($CH_2{-}CH{=}CH_2$) → ($O{-}R$, $C{-}CH_2CH_2$)

$CH_3N(NO)CH_3 \longrightarrow [CH_3N(O)CH_2OH] \longrightarrow CH_3^+$

Dimethylnitrosamine

$RCOO$, CH_2OR' → $RCOO$, CH_2^+

Senecio (or pyrrolizidine) alkaloids

فكان الإعتقاد السائد أن مجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات ذات تأثير مباشر حيث تحتوي علي عدد كبير من المواد الفعالة كمواد مسرطنة في مكان استخدامها بجرعات قليلة جداً ولكن ثبت مؤخراً أن هذه المركبات لابد لها من تنشيط بيوكيميائي قبل إبراز مفعولها وتحدث الأورام في أماكن معينة وتحت ظروف معينة بالإضافة إلى أن نمو وتطور الأورام في أعضاء معينة قد يكون ذو علاقة في معظم الحالات بعمليات إنزيمية منشطة ببعض أنواع الخلايا أو بواسطة إنسياب مواد وسيطة نشطة .

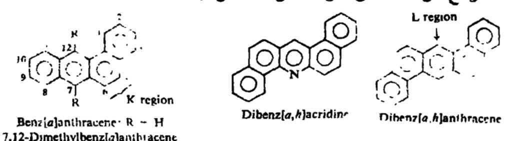
قد اكتشف حديثاً مركبات كيماوية ذات تأثير مسرطن مباشر و لكن تختلف كثيراً في تركيبها الكيماوي عن تلك المواد المؤكلة أو تلك ذات الوظيفة الفعالة (Reactive) فبالرغم من أن هذه المواد ليست فعالة مباشرة إلا أنها غالباً ما تتعرض إلى تفاعلات التحلل المائي التي تحدث دون التدخل الإنزيمي مؤدية إلى مواد وسيطة ذات قدرة فعالة مرتفعة . كما أنها شديدة القدرة علي السرطنة فهي مركبات ثابتة نسبياً ولها القدرة علي الانتقال عبر الأغشية المختلفة إلى أماكن شديدة الحساسية ونظراً لتحللها المائي التلقائي فتعمل علي إنسياب مواد وسطية مسرطنة شديدة في أماكن قريبة حساسة ومن أمثلتها ألكيل نيتروزيوريا والإسترات (Alkylnitrosoureas & Esters) .

تحتوي مجموعة مركبات ما قبل السرطنة (Procarcinogens) علي عديد من المركبات الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وبعض الأمينات الأروماتية وألكيل نيتروزأمينات والميكوتوكسينات (Mycotoxins) مثل B Aflatoxin والسموم النباتية كالسافرول (Safrole) والسيكاسين(Cycasins) وألكالويدات البيروزيليدين (Pyrrozilidine Alkaloids) وبعض المشتقات الهالوجينية كرابع كلوريد الكربون والثيوأميدات بالإضافة للايثيونين المضاد لناتج التمثيل الغذائي .

كما تشتق معظم المركبات التي تنتمي لمجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات والتي لها القدرة علي السرطنة من هيكل المركب بنزين ألفا أنثراسين (Benz (a) anthracene) فمادة الأنثراسين مسرطنة ضعيفة أما المواد الشديدة القوة المسرطنة فهي Dibenz (a.h) anthracene أو Benzo (a) pyrene وهى مركبات طبيعية تحدث نتيجة عمليات الاحتراق الغير كامل للمواد الكربونية .

هذا بالإضافة إلى الاستبدال بمجاميع الميثايل علي ذرات كربون معينة في الحلقة تساعد وتسرع من حدوث السرطنة . وهكذا نجد أن المركب 7,12- dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) هو من أكثر الهدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات المصنعة في قدرته علي إحداث السرطان وعلى أساس التطور النظري وعلاقته بالتكوين الإليكتروني لهذه المركبات فإن مواقع خاصة بالجزيء (K) تكون ذات علاقة خاصة بمقدرة

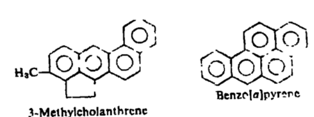
المركب المسرطنة بينما على الجانب الآخر نجد أن الاستبدال لجزء آخر من الجزيء (L) (ممثل بمكان الكربون رقم ٧ ، ١٢ في المركب (Benz (a) anthracene) تكون ضرورية لحدوث أعلى قوة مسرطنة أما إذا أصبحت تلك المواقع حرة فتنخفض القوة المسرطنة للمركب ٠



Benz[a]anthracene: R = H
7,12-Dimethylbenz[a]anthracene
R = CH_3

Dibenz[a,h]acridine

Dibenz[a,h]anthracene



3-Methylcholanthrene

Benzo[a]pyrene

أما الأمينات الأروماتية فأفادت التقارير الأولية حدوث سرطان المثانة في الإنسان الذي تعرض للمركبات الأمينية الأروماتية كالأنيلين ومشتقاته وهي مركبات وسطية في صناعة الأصباغ وبالرغم من عدم إثبات هذه المعلومة في التجارب التي أجريت على حيوانات المعمل ٠ ولكي تكون المركبات الأمينية الأروماتية ذات صفات مسرطنة لابد لها من أن تكون مشتقة من المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات المحتوية على حلقتين على الأقل ٠

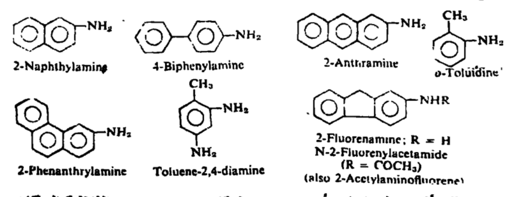
ففي الفيران الكبيرة وجد أن المركب 2,4,6 – trimethylaniline يسبب سرطان الكبد بالإضافة إلى المركب Toluene -2,4- diamine الذي أثبت مقدرته على السرطنة في نفس الحيوان ٠

والتجارب الحديثة تشير إلى إستبدالات الأنيلين (Substituted anilines) لها صفات مسرطنة في الفيران الكبيرة حتى لو كانت المركبات ذات تركيب بسيط مثل أورثو تولويدين (O-toluidine) أو ٥-كلورو تولويدين (5-Chloro- toluidine) بالإضافة إلى Polyalkyl وربما أيضاً Chloroanilines كذلك فمادة

2-Naphthylaniline ثبت مقدرتها على السرطنة في أنواع كثيرة من الحيوانات بما فيهم الإنسان والقرد (Rhesus) والكلب والفيران الصغيرة بينما لم يحدث مثل هذا التأثير المسرطن في الفيران الكبيرة ٠

ومازال مركب ١-نافثيل أمين (1-Naphthylamine) مادة وسطية هامة بالصناعة ويعتقد أنها تسبب السرطان في الإنسان وعليه يجب على المصانع التي تنتج هذا المركب أن تعمل بكل جهد تجنب الوجود التلقائي للمركب -2 Naphthylaniline كمادة شائبة ٠

ولقد أوقف إنتاج(4-Aminobiphenyl (4-biphenyl amine or xenylamine الذي أثبت مقدرته المسرطنة في الإنسان وعدد من حيوانات التجارب بكثير من البلدان ٠كذلك ثبت أن المنتج الصناعي الوسطى(Benzidine) له تأثير مسرطن في عدد كبير من أنواع الحيوانات وتحت ظروف متنوعة علاوة على المركبات المشتقة منه مثل الأورثو تولويدين (O-toluidine)٠



كذلك أثبتت الدراسات أن من بين مشتقات (Arylamine) الثلاثية الحلقات ، مجموعة من المركبات ذات الأهمية من حيث توافر العلاقة بين التركيب والنشاط فمثلا (2-Aminofluorene (2-fluoreneamine ومركب الأستيل المشتق منه ثبتا أن لهما تأثيرات مسرطنة في معظم الأنواع الحيوانية بعد التعرض المزمن ٠ أما بالنسبة لتأثيرهما المسرطن على الإنسان فلم يثبت بعد لعدم تعرضه الطويل لهما بينما المتشابه ١- ، ٣- لمركب فلورين أمين تعتبر ضعيفة السرطنة إن لم تكن عديمته في حين أن المتشابه -٤ غير قادر على السرطنة تماما في الفيران الكبيرة وقد سجلت نفس النتائج بالنسبة لسلسلة مركبات كل من الأنثراسين (Anthracene) والفينأنثراسين (Phenathacene)؟

فالمركب ١-أنثراسين (1-Anthracene) والمركب (1- Phenanthryl amine) تعتبر مركبات غير مسرطنة بينما (2-isomers تعتبر مركبات عالية النشاط فبالإضافة إلى أن مركب (2- Anthracene) يسبب أنواع متعددة من الأورام يكون حدوثها بعيداً عن المكان الذي استخدمت فيه إلا أنه أيضاً يسبب سرطان الجلد في الفيران الكبيرة عند المعاملة في الجلد (Cutancous) كذلك المركب (2-Phenanthrenamine فيسبب سرطان الدم وأنواع مختلفة من الأورام في الفيران الكبيرة • وعند استخدام المركب٦-أمينوكريسين (6-aminocnrysene) على الفيران الصغيرة الحديثة الولادة أدى إلى حدوث السرطنة في الكبد لكونه هيدروكربوني متعدد الحلقات يحدث تنشيطه في المنطقة K بواسطة مجموعة الأمينو المستبدلة وليس لكونه مادة أمينية أروماتية بالإضافة لحدوث أورام جلدية ويستخدم هذا المركب كعلاج كيماوي لتضخم الطحال عقب الإصابة بالملاريا كذلك يستخدم مع الإنسان كعلاج كيماوياً ضد السرطان وخاصة سرطان الثدي • أما التعرض المزمن للفيران الكبيرة لهذا المركب فلم تثبت مقدرته على السرطنة •

معظم المركبات الأمينية الأروماتية المسرطنة للفيران الكبيرة تحدث سرطان الكبد وخاصة للذكور الحيوانات بالإضافة إلى سرطان المثانة أما في الإناث فإن سرطان الثدي هو المعتاد حدوثه كما تحدث أضرار (Lesions) في عديد من المواقع أو الأهداف متوقفاً ذلك على التركيب الخاص للأريل فمثلا يؤدى مركب (4- aminostilbene) عادة إلى حدوث السرطان في قناة الأذن الخارجية بينما مشتقات (3- methyl-4-amino biphenyl & 3-methyl-2-naphthylamine) تسبب باستمرار سرطان الأمعاء وخاصة بمنطقة القولون •

أما في الكلاب و الجرذان (Hamster) فهي تؤدى إلى حدوث السرطان في المثانة فهي الموقع المستهدف حتى في الإنسان الذي يتعرض وظيفياً لبعض المركبات الأمينية الأروماتية المسرطنة•

ومركبات النيترو المشتقة من المواد الأمينية الأروماتية المسرطنة تؤدى لتكوين الأورام حيث تختزل مركبات النيترو مكونه مشتقات هيدروكسيل أمين والنظم الإنزيمية المختزلة هي أقل في تخصصها (Stereo) عن المستخدمين في العملية البيوكيميائية للتحلل المائي للأمينات وبالتالي فمن المتوقع أن تكون مركبات النيترو أقل من الأمينات في إظهار العلاقة بين

التكوين والنشاط إنمـــا فـــي بعـــض الحـــالات القليلـــة وجـــد أن مركبـــات عدا الفينيل هيدروكسيل أمين لها تأثير مسرطن (Arylhydroxylamines)، فنجـــد مثلاً عدم نشاط ١–نافثيل أمين (1- naphthylamine) .

وقد أظهرت المادة (4- nitroquinoline N- oxide) تأثيراً مسرطناً ناجحاً تحـــت عديد من الظروف المختلفة وأن التفاعل التنشيطي اللازم لها هـــو الإختـــزال إلى المركب (4-hydroxylaminoquinoline N-oxide) والذي يحدث أورام ســـوطانية و ورم حلمي (Papillomas) عند دهان جلد الفيران الصغيرة به وخاصة عندمـــا يتبع ذلك استخدام مادة مشجعة مثل زيت الكروتون (Croton) بينما عند حقـــن هذا المركب تحت الجلد في الفيران الكبيرة يحدث السرطان وعند حقن هـــذه المادة في الوريد أو الغشاء البريتونى يحدث الورم في أمـــاكن متعـــددة ممـــا يشير إلى مقدرة هذا المركب المسرطنة وفي نفس الوقـــت المقـــدرة الفائقـــة لأنسجة الحيوان لتحويل هذه المادة إلى مادة وسطية نشطة .

N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-formamide (R = —CH=O)
N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-acetamide (R = —CH_3C=O)
N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-hydrazide (R = —NHCH=O)

4-Nitroquinoline N-oxide

3-Hydroxyxanthine

3-Amino-1,2,4-triazole

Guanine-3-oxide

5-Acetamido-3-(5-nitro-2-furyl)-6-H-1,2-4-oxadiazine

هذا بالإضافة للمركبات المقابلة (4- nitropyridine-N-oxides) تحتاج لإستبدال بواسطة (3-alkyl) حتى تصبح مسرطنة مما يشير إلى تركيب بنائي ثابت ومستقر للمركب الوسطى هيدروكسيل أمين والذي يتفاعل ليحدث الأورام ٠

وبعض المركبات ذات الصلة بمشتقات (Nitrofuran) و المتستخدمة كعقاقير لتطهير الجهاز البولي عرف عنها حديثا بقوة تأثيرها المسرطن لعديد من الأعضاء المستهدفة متوقعا ذلك على التركيب البنائى والنظام الحيوي تحت التجربة فمن المتفق عليه أن هذه المواد تتحول بيوكيميائيا إلى مشتقات وسطية نشطة :هيدروكسيل أمين في تكوين السرطانات ٠

كذلك منتجات احتراق المواد الهيدروكربونية من نوع الجازولين تحتوى على نيترو أوليفينات (Nitro olfins) لها صفات مسرطنة بالرغم من أن المركبات ذات الحلقات غير متجانسة (Heterocyclic) تشكل الأساس البنائى لكثير من العقاقير الهامة إلا أن المعلومات عن تأثيرها المسرطن مازالت قليلة نسبياً ومن أمثلة هذه العقاقير المسرطنة – 3-Phenyl –5B- diethylaminothyl 1,2,4 oxadiazole ، المستخدمة في الولايات المتحدة وأوربا وبالمثل المركب ٣-أمينو تراي أزول (3- aminotriazole) والذي مازال مستخدما في الزراعة وجد أنها تؤدى إلى حدوث الأورام في الغدة الدرقية في الفيران الكبيرة ويعتقد أن ميكانيكية هذا التكوين مرجعه التداخل مع تصنيع الثيروكسين (Thyroxin) ٠وتشير نتائج الأبحاث إلي أن المركب (3- aminotriazole) يحدث أيضاً الأورام فى كبد كل من الفيران الكبيرة والصغيرة على حدٍ سواء ٠

أما النيتروز أمينات والنيتروز أميدات (Nitrosamines and Nitrosamides) فمنذ حوالي خمسة عشر عاما اكتشفت أهميتها لمقدرتها على إحداث السرطانات فأثناء اكتشاف السبب وراء الحمى الصفراء والضرر الذي يحدث لكبد العمال الذين يتعرضون إلى عديد من المواد بما في ذلك (Dimethyl nitrosamine) قد وجد أن هذا المركب شديد السمية لكبد الفيران الكبيرة وأنه يسبب أضرار في الإنسان وتم إكتشاف مدى قوة المركب المسرطنة بالمقارنة بالمواد المسرطنة المعروفة حينذاك وتركزت الجهود للوصول إلى العلاقة بين التركيب البنائى والنشاط ٠ ودرس مئات من مركبات ألكيلأريل نيتروز أمينات وألكيل يوريا والأميدات (Alkylarylnitrosamines, Alkyl Ureas & Amides).

ومجموعة النيتروز أمينات تعتبر مواد كيماوية مسرطنة قوية بالإضافة إلـــى عديد من الألكيل و الألكيل آريل فمركبات الداي ألكيل تظهر تحـــت بعـــض الظروف تأثيراً بسيطاً ومع هذا فهو تأثير عضوي متخصــــص فمثــل هــذه المركبات تفضل إحداث تأثيرها المسرطن في أعضاء معينة وعادة يسبب كـل من داي ميثيل أو إيثيل نيتروز أمين سرطان الكبد في الفيران الكبيرة بينمـــا مشتقات داي بيوتيل تحدثه في المثانة في حين أن مركب داي أميـــل يســـبب السرطان في الرئة .

Methylphenylnitrosamine

CH_3 \ N—NO / C_6H_5

Esophagus

Dimethylnitrosamine

CH_3 \ N—NO / CH_3

Liver, kidneys, lungs

Nitrosopiperidine

CH_2 (ring: CH_2CH_2, CH_2CH_2) N—NO

Esophagus, liver, nasal sinuses

Diethylnitrosamine

CH_3CH_2 \ N—NO / CH_3CH_2

Liver, lungs, esophagus

Heptamethylenenitrosamine

CH_2 (ring: $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2$) N—NO

Lungs, esophagus, trachea, tongue

Dibutylnitrosamine

$CH_3CH_2CH_2CH_2$ \ N—NO / $CH_3CH_2CH_2CH_2$

Bladder, liver, lungs

Dinitrosopiperazine

ON—N (ring: CH_2CH_2, CH_2CH_2) N—NO

Esophagus, liver, nasal sinuses

Diamylnitrosamine

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$ \ N—NO / $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$

Lungs, liver

Diethylethylenenitrosamine

$C_2H_5N—CH_2CH_2—NC_2H_5$ (each N bearing NO)

Esophagus, liver

Methylamylnitrosamine (Methylnitrosoaniline)

CH_3 \ N—NO / $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$

Esophagus, liver

ويلعب معدل الجرعة دورا هاما فعند إعطاء الفيران الكبـــيرة جرعـــات منخفضة نسبياً ولمدة طويلة من المركب داي ميثيل نيتروز أميـــن إحداثـــت السرطان في الكبد وعلى العكس عند إعطاء الفئران جرعة واحدة كبيرة أدت لحدوث سرطان بالجهاز البولي ٠ومركبات النيتروز أمينات الغـــير متماثلـــة وخاصة المحتوية على مجموعة واحدة على الأقل ميثيل عادة مبنيـــة علـــى أمينات حلقية ثانوية تسبب سرطان المريء ٠

وتختلف الأنسجة التي تتأثر بالمركبات الكيماوية باختلاف الأنواع فمثـــلا مركب داي إيثيل نيتروز أمين يؤدى لسرطان الكبد في كـــل مـــن الفـــيران الكبيرة والصغيرة بينما بالجرزان (Hamster) يسبب سرطان الرئة وأضـــرار في الكبد بينما مركب داي فينيل نيتروز أمين غير مســـرطن ولكـــي يصبـــح مسرطنا لابد له من مجموعة ألكيل على الأقل تتصل بالنيتروز أميـــن فـــإذا كانت هذه المجموعة ترت-بيوتيل وتتأكسد بصعوبة يصبح غـــير مســـرطن ونيترزة مركبات الألكيل أميدات والألكيل يوريـــا والاســـترات تنتـــج مـــواد مسرطنة قوية وثابتة كيميائيا في الحالة اللامائيـــة فـــهي لا تحتـــاج لتنشـــيط إنزيمي معين بل تعمل تلقائيا على إنسياب مركب وسطي نشط فـــي وجـــود أنظمة مائية يفضل أن تكون قلوية ٠وبعـــض هـــذه المـــواد يســـتعمل فـــي الصناعات والمعامل لمقدرتها على التحلل المائي بواسطة القلويـــات فتعطـــى مواد وسطية نشطة فيستجدم ميثيل نيتروز يوريا لتحضير المركـــب داي آزو ميثان المسرطن الشديد والمؤدى لتكوين أورام بالجـــهاز التنفســـي وخاصـــة الرئتين بالفئران الكبيرة والصغيرة عند إعطاء مركبات ألكيل نيتروز يوريـــا و ألكيل نيتروزيوريثان بالإضافة للمواد القريبة الصلـــة نيـــتروز جوانيديـــن و نيتروز بيوريت و ن-ميثيل -ننيتروز أسيتيل يوريا عن طريق الفـــم أحدثـــت جميعها أوراما بالجهاز الهضمي وتعتبر الثلاثة الأخـــيرة مـــن أهـــم المـــواد المسببة لسرطان المعدة والمشتق إيثيل نيتروز يوريا يسبب أورام فـــى المـــخ عند حقنه في الوريد٠

4-(3,3-Dimethyl-1-triazeno) imidazole-5-carboxamide

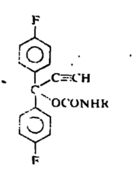
1-Phenyl-3,3-dimethyltriazene

والمضاد الحيوي (Streptosotozin : N- methyl nitrosamine) والمستخدم في العلاج الكيماوي للسرطان له قوة في إحداث السرطان وبالمثل نجد أن مشتقات الألكيل والداي ألكيل تراي أزينو لها صفات مسرطنة .

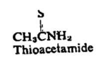
ويستخدم النيتريت سواء عن قصد أو بغيره كمادة حافظة للأطعمة وفي البيئة وتحت بعض الظروف يختزل النيترات إلى النيتريت ميكروبيولوجيا أو فى بقايا الأطعمة التي تترك بدون حفظ فى الثلاجة كذلك فالأمينات الثانوية ومركبات النيتروز الثابتة تنتشر فى البيئة وتكوينها ينشأ أيضا بواسطة عمليات الهضم وقد ثبت علميا أن عملية النيترزة (Nitrosation) تحدث داخل معدة الإنسان عند أس أيون هيدروجين ٣ - ٥ وعلية فان مرضي سرطان المعدة خالى من حمض الهيدروكلوريك (Achlorhydric) ولكن حتى الوقت الحاضر لا يوجد دليل قاطع بأن عملية لنيترزة لها يد فى حدوث السرطان فى الإنسان .

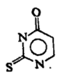
وبعض المواد التي تضاف للأطعمة (Food Additives) ثبت أنها تسبب السرطان كالثيوأسيتاميد (Thioacetamide) والثيوأميدات(Thioamides) والثيويوريا (Thiourea) والأعضاء المستهدفة هي الغدة الدرقية وأحيانا الكبد ويعتقد أن تأثيرها نتيجة تداخلها مع تخليق الثايروكسين فتسبب عدم اتزان فى العلاقة بين الدرقية والنخامية فنجد أن زيادة تدفق هورمون (Thyrotropic) الذي تفرزه الغدة النخامية يحث على نمو الغدة الدرقية ويساعد هذا على تكوين الورم هذا علاوة على التأثير المباشر والموضعي للمادة أو نواتج التفاعل فى الغدة الدرقية تكون ضرورية لحدوث هذا الورم .

أما فعل الثيويوراسيل (Thiouracil) والثيوأسيتاميد (Thioacetamide) على الكبد فلا يوجد لها تفسير مقنع بعد فعند إعطاء مادة (Acetamide) للفيران الكبيرة بجرعات مرتفعة بين ١-٥ % فى الغذاء أدى ذلك إلى حدوث سرطان الكبد فى خلال سنة ويعتقد أن ميكانيكية فعلها على الكبد يختلف اختلافا جذريا عن فعل مركب الثيوأسيتاميد الذى يظهر تأثيره عند تركيزات قليلة جدا وبعد وقت قصير . كذلك فان تأثير الأسيتاميد يضاد فعلها بالأعطاء المستمر لجلوتامات الأرجينين مقترحا وليس تأكيدا بأن التمثيل الغير طبيعي للامونيا لحد ما له علاقة بالتأثير المسرطن .



1,1-Diaryl-2-propynyl-N-cycloalkylcarbamate
(R = cycloheptyl or cyclooctyl)





Thiouracil

S —$NHSO_3H$

Cyclamate
(cyclohexylamine sulfamate)

$H_2NCOOC_2H_5$
Urethane (ethyl carbamate)

اليوريثان (Urethane) :

درس التأثير المسرطن لليوريثان (Ethyl Carbamate) عند استخدامه كمادة مخدرة (Anesthetic) أثناء إجراء أبحاث البيولوجي المشعة (Radiobiology) ومنذ ذلك الوقت أثبتت الأبحاث أنها تحدث أورام برئة الفيران الصغيرة حتى باستخدام جرعة مرتفعة واحدة هذا بالإضافة إلى إنتقالها عبر المشيمة للأجنة كذلك عبر لبن الأم إلى صغار الفيران وتسببها في وجود أورام متعددة وفى أعضاء مختلفة ٠وعلى العكس من ذلك فإن مركبات Methyl esters قد أخفقت فى إظهار أي آثار مسرطنة مثلما تفعل مثيلتها النشطة٠ أما ن–هيدروكسي يوريثان فهو مماثل فى تأثيره المسرطن تماما لليوريثان وليس لمركب Ethyl Carbamate تحت الظروف المعملية (in vitro) أي تأثير مسرطن أو مطفر مما قد يؤكد إحتمال تكون مادة وسطية نشطة ٠

S
NH_2CNH_2
Thiourea
$C_2H_5SCH_2CH_2CHCOOH$
NH_2
Ethionine

الإيثيونين (Ethionine) :

تحت الظروف الحادة يتدخل مع الطاقة الخلوية التي تمد الآليات المتصلة بالأدينوسين تراي فوسفات وقد ينشأ التسمم الكبدي من هذا التأثير ويعتبر أكثر نشاطا فى الإناث عن ذكور ويضاد فعله لحد ما إستخدام الميثيونين ٠

رابع كلوريد الكربون وهاليدات الألكيل المشابهة

يحدث رابع كلوريد الكربون الضرر والسمية بالكبد بجميع الكائنات الحية بما فيها الإنسان وقد ثبت مقدرته على إحداث السرطان فى الفئران الصغيرة بينما الفيران الكبيرة أظهرت مقاومة لهذه المادة .

ويؤثر الكلوروفورم على الفيران الصغيرة وخاصة الإناث فيجمع بين التأثير السام على الكبد وإحداث السرطان ولكن بدرجة أقل من رابع كلوريد الكربون .

أما مركب الددت (DDT) فحظي بدراسة مستفيضة على تأثيراته فتحت كثير من الظروف المعملية أثبت مقدرته فى إحداث أورام بكبد الفيران الصغيرة بينما يكون غير نشطا فى الجرزان (Hamster) بينما تتوقف الصفات المسرطنة للمركبات الكلورونية الهيدروكربونية على نوع الحيوان ، نظراً للاختلافات فيما بينها فى تنشيط عمليات التمثيل الغذائي فنجد أن الكيماويات التي فيها رابطة (Halogen – Carbon) تكون نشطة بفعل انتقال إليكتروني وأهم مركبات هذه المجموعة هي Haloethers فمثلا المركب Bis (chloromethyl) ether من أكثر المركبات المسرطنة بالجزء الأعلى من الجهاز التنفسي في الإنسان المتعرض لمستويات منخفضة منها وفي كثير من أنواع الحيوانات ولهذه المادة المؤلكلة لها أهميتها فى الصناعة كمادة كيميائية وسطية .

السموم الميكروبية (Mycotoxins):

أثبتت الأبحاث العديدة التي أجريت منذ فترة على الأسباب التي أدت إلى موت عدد كبير من الديوك الرومي في إنجلترا سنة ١٩٦٠ نتيجة إصابة هذه الطيور بموت موضعي : تتكرز في الكبد (Liver necrosis) حيث اكتشف أن سبب هذا هو تلوث الغذاء بسموم فطر *Aspergillus flavus* وأن المادة المسئولة هي أفلاتوكسين (Aflatoxin B) والتي تتصف بالسمية الشديدة للكبد (Hepatoxicity) بالإضافة لكونها من أقوى المواد المسرطنة فتحدث أوراما بكبد عديد من الأنواع الحيوانية عند دخولها الجسم بجرعات منخفضة للغاية.

Aflatoxin G.

Aflatoxin B₁

ويفرز الفطر عادة أربعة أنواع من الأفلاتوكسين هي $B_1 . B_2 . G_1 . G_2$ وقد أمكن عزلها ومعرفة تركيبها فى وقت وجيز لكونها مواد ذات طابع فلوروسنتي (fluorescent) ويعتبر أفلاتوكسين B_1 أقوى فى تأثيره المسرطن عن مثيلة G_1 ، بينما B_2 . G_2 أقل بكثير فى تأثيرهما المسرطن وحقيقة الأمر قد لا يكونا مواد مسرطنة •

Safrole (R = H)
1'-Hydroxysafrole (R = —OH)

السافرول(Safrole) :

توجد هذه المادة فى الطبيعة وتستخرج من زيت (Sassafras) كما يمكن تصنيعها وتؤدى لحدوث أورام بكبد الفيران الكبيرة لذا فقد حذفت من قائمة المواد الموافق عليها فى تلوين الأطعمة المختلفة وتشير الأبحاث بأن ناتج التمثيل (1- hydroxysafrole) مادة الوسطية لحدوث السرطان بينما المشتق (Dihydrosafrole) قد ثبت مقدرتها على تكوين الأورام فى المريء (Esophagus)

المضادات الحيوية (Antibiotics):

منتجات طبيعية تتواجد فى البيئة و تستخدم أساسا كعقاقير وقد تجمعت الأدلة لتشير بأن العديد منها Actinomycin D , Daunomycin بالإضافة إلى Streptozotocin قد تكون ذات تأثير مسرطن وخاصة الأخيرة فتركيبها البنائى يحتوي على النيتروز أمين •

العوامل المتغيرة فى عملية إحداث السرطان
(Modifying factors in chemical carcinogenesis)

كثير من الدراسات التى أجريـت علـى تـأثيرات المـواد المسـرطنة والعوامل التى تساعد على حدوث مرض السرطان أكدت عامل هام وهو عند الجمع بين المركبات المسرطنة وفعلها على نفس الهدف العضوى فإن التـأثير إما أن يكون مضافا (Additive) أو تأثير منشطا (Synergistic) فمثلا عند إستخدام صبغة الآزو (Azo) مع المركب (Diethylnitrosamine) وكلاهما منفـردا يؤثـر على الكبد أدى هذا الجمع بين المركبين إلى حدوث أورام فى نفس العضو .

وعلى العكس من ذلك فإن المواد المسرطنة ذات التخصص العضـوى الواضح عادة تحدث تأثيرها المسرطن المستقل (Independeutley) حيث حـدوث الورم فى أعضاء عضوية مختلفة هو نفسه لو إستخدمت مادتان كل على حدة هذا بالإضافة إلي أن فترة الحضانة أيضاً تكون واحدة عند تسـاوى وتشـابه فترتى الحضانة لكلا المركبين فصبغة الآزو المسرطنة والتى تؤثر على الكبد ومركب (4-dimethylaminostilbene) والتى تؤثر على قناة الأذن لا يحدث تداخل بين فعليهما حيث تظهر الأورام المتسببة عنهما عند إستخدامهما معـا (Jointly) وفى بعض حالات سرطان الإنسان تظهر أورام أولية متعددة ومتلازمة ممـا يؤدى إلى الأقتراح بإحتمال تعرض المرض لجرعـات مؤثـرة مـن مـواد مسرطنة واضحة (distinct) ذات تأثيرات عضوية منفصلة عن بعضها البعض أو متباعدة .

وهناك مواد كيماوية غير مسرطنة لكنها تعمل أحيانا على زيادة التـأثير الأولى للمواد المسرطنة بدرجة ملحوظة وفـى هـذا المجـال درس تـأثير المركبات المساعدة لحدوث السرطنة (Cocarcinogens) فمنذ حوالى ثلاثين عـام مضت إكتشفت مجموعة من المواد التى تسبب الإثارة أو التهيج وذلك مثـل زيت الكروتون (Croton oil) الذى عند إستخدامه على جلد الفيران الصغـيرة التى عوملت مسبقا بجرعة صغيرة جدا مـن مركـب (Polycyclic aromatic hydrocarbon) سريعا ما كونـت أورام أي مـادة مسـرطنة (Carcinogens) أو حدوث السرطان على مرحلتين (Two stage caricinogenesis) وفى نفس الوقـت يعتبر زيت الكروتون مادة مستهلة (Initiator) بينما المادة المستعملة والتى تليـه

الإستهلال (Initiation) على أنها عبارة عن التداخل بين المادة المسرطنة الأولية مثل بنزو بيرين(Benzo(a) Pyrene) أو٣-ميثيل كلورانثرين (3-methyl Cholanthrene) ومستقبلات الخلية (Receptors) مؤدية إلى تغيرات كبيرة ودائمة وغير عكسية (Irreversible) . أما خطوة نمو الورم وتعزيزه (Promotion) فيعتقد أنها تحدث نتيجة النمو والتطور السريع لمثل هذه الخلايا الغير طبيعية.

ويرجع السبب الرئيسى في كون الإستهلال (Initiation) وكونه غير عكسي نتيجة لمرور ومضى وقت طويل يتراوح بين أسابيع وشهور وأحيانا سنة بعد الإستخدام للمادة المسرطنة الأولية وتلك التى تليها عند إستخدام المادة المسرطنة المساعدة (Cocarcinogen) مؤدية بذلك إلى تكوين أورام .

وعلى الجانب الآخر فإن نمو وتقدم المرض (Promation) يعمل أساسا على النمو والتطور للخلايا التى يحدث بها الورم وتكون ساكنة أو فى فترة حضانة وتنتج من التداخل بين المادة المسرطنة الأولية والمستقبلات المعينة فى الخلايا الحساسة .

ويعتبر الكبريت وثانى أكسيد الكبريت والألدهيدات والفينولات مركبات الكبريت والأهم منهم مركب (Dodecane) أمثلة تعمل على حث تأثير مركبات (Polycyclic aromatic hydrocarbon) بالإضافة إلى المواد المسرطنة الأخرى .

ويوجد إعتقاد راسخ بأن حدوث سرطان الرئة فى الإنسان بسبب التعرض الزائد لدخان السجائر قد يكون مرجعه إلى وجود كميات قليلة من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى الكميات العالية من المواد المشجعة حيث يوجد إتجاهين للدليل على ذلك :

١. المواد المسرطنة الأولية والمتواجده فى دخان قار السجائر ليست هى المسئولة عن تأثيرها المسرطن القوى على جلد الفئران الصغيرة .
٢. مخاطر الإصابة بسرطان الرئة ينخفض بدرجة محسوسة فى الأفراد الذين أقلعوا عن التدخين .

وحيث أن نمو وتقدم المرض عبارة عن تأثير عكسى ويحتاج إلى وجود المادة التى تساعد على نموه وتقدمه بإستمرار بينما حثه وإستهلاله (Initiation) بواسطة المركبات المسرطنة ليس كذلك فلو كان تأثير تدخين التوباكو (Tobacco) مرجعه إلى مواد مسرطنة أولية فقط لما نقصت المخاطر بدرجة كبيرة عند الإقلاع عن التدخين .

وكثير من التجارب أثبتت بالدليل القاطع أن تـــأثير بعـض المركبـات المسرطنة فى بعض الأحيان يمكن خفضه بإستخدام مواد لـــها فعـل مضــاد (Antogonistic) فعند إستخدام مادتين معا أحدهما مسرطنة والأخرى مشابهة فى التركيب البنائى ولكن ليست مسرطنة أدى ذلك إلى تثبيت التأثير المســـرطن وخاصة إذا تواجدت المادة المشابهة والغير مسرطنة بكميات كبـيرة وزائـدة فمثلا ٣٠ مولر زائدة من مادة (Acetanilide) عملـت علـى خفـض عمليـة السرطنة للمركب (N-2-fluorenylasetamide) فى الكبد وأهداف عضوية أخـرى فى كثير من الأنواع الحيوانية وترجع أسباب هذا التضاد فـى التـأثير إلـى مايلى :

١. الإحلال التنافسى عند مستوى الهدف .
٢. إختلاف التأثير للنظام الإنزيمى المنشط .
٣. تأثير جهازى عام مؤديا إلى تغير فى ميكانيكية عدم السمية أو تغير فـى نسب الهدف .

والتأثير المسرطن لمركب كيماوى معين يعتمد على معدل أيصن المـادة فى الكيماوية ويتأثر هذا المعدل بالعوامل البيئية أو العوامل المختصة بالعـائل والمتحكمة فى حدوث السرطان أو المواد الأخرى المسرطنة والغير مسـوطنة مثل هذه العوامل تعمل على زيادة نسبة ناتج التمثيل المنشط عن ناتج التمثيـل الغير سام (detoxified)

وعامة فإن المواد التى تضاد تأثير إنزيمات الميكروسوم تـؤدى إلـى زيادة تفاعلات التحول إلى مواد غير سامة، وهكذا تعمل على خفضـه فـى عملية حدوث السرطنة فى أغلب الأحيان .

عند إعطاء مركب ٣-ميثيل كولانثرين (3-methylcholanthrene) فى الغذاء تسبب فى إرتفاع مستوى النظام الإنزيمى الخاص بإختزال إتصال الآزو فـى المادة المسرطنة ٤-دايميثيل أمينو آزوبـنزين (4-dimethylaminoazobenzene) معطيا بذلك مواد منشقة (Split) غير مسرطنة وعليـه تفسـر تثبيـط الفعـل المسرطن للصبغة بواسطة الهيدروكربون وبهذا أثبتت التجارب العلاقة بيـن المركبات الكيماوية القادرة على زيادة مستويات مثل هذه النظم الإنزيمية ومـا يتبعه مـن تـأثيرات فسـيولوجية وباثولوجيـة فوجـود مـادة مسـرطنة (3-dimethylaminoazobenzene) ومقدرتها على ثبيط فعل مادة مسرطنة أخـرى

(4-dimetlylaminoazobenzene) قد وضعت حجر الأســاس لمجــال الإخــتزال الإنزيمى وعلاقته بأيصن العقاقير . ومنذ ذلك الحين فقد وجد أن كثــير مــن المركبات الكيماويــة مثــل الــددت (DDT) والبــنزوفلافون (Benzoflavones) ومركب(BHT) والفينوباربيتال (Phenobarbifal) تعمل على إختزال الإنزيمــات وبهذا تؤدى إلى خفض عملية السرطنة لصبغات الآزو والمــواد المســرطنة المشابهة .

ولسوء الحظ فإن كثير من التجارب التــى إسـتخدمت فيــها مثــل هــذه المركبات قد أجريت على الفئران الكبيرة فقط وليس علــى أنــواع أخــرى فالاختلافات الموجودة بين الأنواع المختلفة تستوجب الدراسة عليــها أيضــا فمثلا وجد أن مادة ٣-ميثيل كولانثرين أدت إلى تخفيض التــأثير المســرطن لمادة ن-فلورونيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetamide) بينما أدت نفــس المــادة الأولى فى الجرزان على زيادة التأثير المسرطن للمادة الثانية وبطبيعة الحــال فإن الإنسان بجميع الاحتمالات يتفاعل مع المواد المسرطنة بطريقة مختلفــة عما يحدث مع كل من الفئران الكبيرة والجرزان .

١-التداخل الكيميائى الفيروسي (Chemical–Viral Interaction)

بالرغم من عدم توافر الأدلة الكافية فإن نتائج عديد من التجارب الموثـوق بها تشير لأن أنواع من الأورام التى تصيب الحيوان لها علاقة جذريــة مــع وجود الفيروس أو الإصابة به مثل بعض أمراض ســرطانات الــدم و أورام الغدد الليمفاوية (Lymphomas) بالإضافة إلى أورام الثدى فى الفئران الصغـيرة وقد كان الإعتقاد السائد بأن الإصابة المسبقة بفيروس الكبد الوبائى أدت إلــى إصابة كبد الإنسان بالسرطان وذلك فــى المنــاطق الحــارة ثــم تطــورت الإفتراضات والبدائل من بينها الإفتراض بأن تلوث المواد الغذائية بالســموم الميكروبية (Mycotoxins) أو بقلويدات (Senecio) هى السبب وعليه لم يســتمر الإعتقاد بنظرية الفيروس .

والدراسات التى ما زالت جارية أعادت إلى الأذهان إمكانية حدوث تداخــل بين الفيروس والمادة الكيميائية والتى لها علاقة بالدراســات علــى Australia antigen التى تتواجد فى مرض سرطان الكبد هذا بالإضافة إلى التجارب التــى أستنتج منها بأن الإصابة المسبقة بالفيروس أو الإصابة ببعــض الفيروســات

التى تكون غير مسرطنة (Non Oncogenic) قد تعمل علـــى تقويـــة (Potentiate) تأثير المادة الكيماوية المسرطنة .

ويوجد على الأقل تفسيرين لمثل هذا التداخل :

- الأول هو أن الخلايا أو الأنسجة المحتوية على الفيروسات قد تكـــون ذات حساسية عالية وقد يرجع ذلك إلى التغيير فى معدل تكـــاثرهم أو أن المستقبلات تكون أكثر تعرضا .
- الثاني وهو احتمال تغير مقدرة التمثيل الغذائى فى الخلايا المحتويـــة على الفيروسات وعليه إختلاف فى مقدرة تنشيط التمثيل الغذائى تبعا لمـــا تحدثه المادة المسرطنة .

توجد نظرية أخرى لتوضيح العلاقة بين المادة الكيماويـــة والفـــيروس تشير إلى أن المركبات الكيماوية المسرطنة تعمل على خفض فترة حضانـــة الفيروس فى الخلايا . هذا بالإضافة إلى وجود إفتراض آخر بأن السرطان ما هو إلا نتيجة أو مكون تسبب عن خفض المكونات الوراثية فى الخلايا والتـــى هى صفة من صفات الورم أو النمو الغير طبيعى (Neoplasia) .

٢-العوامل البيئية (Environmental Factors)

٢-١-التغذية : Diet:

إن التطور فى مجال حدوث السرطان نتيجة التعـــرض لصبغـــات الآزو وجهت الأنظار منذ عديد من السنين إلى الحقيقة بأن التغذية لها القدرة علـــى تغيير التأثيرات الناتجة من المركبات الكيماوية المسرطنة . فالفئران الكبـــيرة التى غذيت على عليقة الأرز أصبحت لديها الحساسية العالية للإصابة بـــأورام الكبد وذلك عند معاملتها بمركب ٤-دايميثيل أمينوآزوبنزين بينما تغذيتها علـــى غذاء يحتوى على كميات وفيرة من البروتين وفيتامين B_2 أدت إلى خفضـــه وفى بعض الأحيان منعت التأثير المسرطن ويرجع السبب فى هذا إلى تغيـــير مستوى الإنزيم المختزل لصبغة الآزو (Azo dye reductase) الذى يعمل بـــدوره على تغيير الجرعة المؤثرة من المادة المسرطنة .

توجد أمثلة عديدة وحديثة لتأثير الغذاء على التأثير النـــاتج مـــن عمليـــة السرطنة وذلك عن طريق التحكم فى التأثير الإنزيمى المختـــص بالتنشـــيط مقابل عدم سمية (Detoxification) للمادة المسرطنة فمثلا عند معاملة الفـــئران

الكبيرة بالمركب دايميثيل نيتروز أمين (Dimethylintrosamine) والمعروف عنه شدة تأثيره فى حدوث سرطان الكبد وتغذيتها على غذاء خالى من البروتين لم يحدث أى تأثير سرطانى فى الكبد أساسا بسبب الانخفاض الحاد فى إنزيمات الميكروسوم بالكبد علما بأن الفئران المعاملة أظهرت أوراما فى كليتهما بعد مدة حضانة طويلة .

كذلك فإن السمية الحادة للسموم الميكروبية (Mycotoxin) مثل أفلاتوكسين ب (Aflatoxin B) سببت إنخفاضا ملحوظا عند تغذية الفئران الكبيرة على غذاء يساعد على إتاحة إستخدام الدهون بالرغم من الإسراع فى حدوث سرطنة الكبد . وقد انخفض حدوث الأورام فى ثدى إناث الفئران الكبيرة عند تغذيتها على غذاء فقير فى المواد الدهنية فى حين إرتفع مع زيادة كمية الدهون بالغذاء . وبالمثل إنخفض تكوين الأورام فى جلد الفئران الصغيرة مع إنخفاض كمية الغذاء وفى هذه الحالة فإن مدى تكوين الأورام يتوقف على كمية الغذاء وقت نموه (Promtion) .

عند تغذية حيوانات التجارب على كمية غذاء محدودة أثناء المعاملة بالمركب المسرطن الأولى بينما تركت على حريتها فى التغذية أثناء فترة نموه وجد أن حدوث الأورام لم تختلف عن مثيلتها من حيوانات المقارنة التى تناولت غذاءً جيدا . وعلى العكس من ذلك تماما عندما تناولت الحيوانات غذائها أثناء فترة الإستهلال ثم قدم لها كمية محدودة من الغذاء أثناء فترة نموه إنخفضت حالات حدوث الأورام مما يشير إلى أن أطوار نمو الخلايا السرطانية يعمل على تثبيطها كمية الغذاء المحدودة مع الأخذ فى الإعتبار العوامل البيئية .

٢-٢-عناصر غذائية خاصة (Specific Dietary Elements)

٢-٢-١-البروتين :

يحتوى معظم غذاء الفئران الكبيرة على ١٨-٢٥ % من البروتين وهو ما يخفض السعرات الكلية المستهلكة وحيث أن عدد السعرات التى يتناولها الحيوان تؤثر فى حدوث الأورام لذا نجد أن الحيوانات التى تتناول غذاءً مرتفعا فى محتواه البروتينى تتعرض لفرص ضئيلة لتكوين الأورام وعلى العكس من ذلك فإن الغذاء الفقير فى المحتوى البروتينى ينخفض تأثيره أي يرتفع التأثير النسبى للمواد المسرطنة كما يحدث مع صبغة الآزو ومع هذا

فإن إنعدام وجود البروتين فى الغذاء لفترة معينة فقط قد يقلـــل مـــن التـــأثير المسرطن لبعض المركبات على أهداف عضوية محددة .

ويرجح سبب تأثير نقص البروتين الغذائى فى زيادة التـــأثير المســـرطن للمركبات إلى إنخفاض عدد الإنزيمات المرتبطة (Endoplasmic) وما يتبعه مـن إنخفاض فى إنخفاض التنشيط البيوكيميائى للمواد المسرطنة .

٢-٢-٢-الدهون (Fats) :

لا يعتبر المحتوى الدهنى فى الغذاء عاملا حرجا (Critical factor) فـــى أحداث الأورام إلا أن حدوث هذه الأورام فى الغدد اللبنية فى الفئران الكبـيرة وربما فى الإنسان أيضا تزيد زيادة ملحوظة عند تناول الحيوان غذاء غنـــى فى محتوى الدهون بينما إنخفاض هذا المحتوى يعوق نمو الأورام .

وعند مساهمة الدهون فى القيمة السعرية للغذاء والمؤدى لزيـــادة مفرطـــة فى وزن الحيوان نلاحظ إزدياد التأثير المســـرطن لكثـــير مـــن المركبـــات الكيماوية المسرطنة لحد ما . هذا بالإضافة إلى أن النحافة أيضا فى الإنســـان قد تساعد فى تطور الأورام ربما فى الأعضاء التى تتحكم فيها الغدد الصمـــاء كذلك فإن إرتفاع نسبة الدهون فى الغذاء له علاقة بحدوث سرطان الجـــهاز الهضمي .

٢-٢-٣-المواد الكربوهيدراتية والنشويات (Carbohydrates & Starches)

إحتواء معظم الأغذية التجارية على النشويات والمعدة للتجارب ليس لـــه تأثير فعال فى إحداث الأورام بينما الأغذية النصف مصنعة والتـــى تحتـــوى على مواد كربوهيدراتية عالية الذوبان مثل الجلوكوز والسكروز قـــد تســـاعد فى زيادة إمتصاص المادة المسرطنة عند وجودها فى الغذاء وعليه تسرع من السمية وفى الإنسان فإن المخاطرة فى حدوث سرطان القولون لـــها علاقـــة بإنخفاض المخلفات فى الأغذية السريعة الهضم وعلى العكس عنـــد إحتـــواء الأغذية على نسبة عالية من المخلفات والمواد العسرة الهضم .

٢-٢-٤-المغذيات الدقيقة (Micronutrients)

يعتبر العديد من المغذيات الدقيقة مثل بعض الفيتامينات الخاصة والمعـــادن عوامل مساعدة هامة لتأثير كثير من الإنزيمات الأساسية وعليه فـــأى نقـــص

فيها يؤثر على العمليات الفسيولوجية بجسم الكـائن الحـى بالإضافـة إلـى الإستجابة إلى سمّية وفارماكولوجية المواد والمركبات التـى يتعـرض لـها الكائن الحى بما فى ذلك المواد المسرطنة .

فلفيتامين (أ) أهمية قصوى فى حدوث الأورام فإنخفاضه فى الغذاء يـؤدى إلى حدوث سرطان القولون عند تعرض الحيوان إلى السموم الميكروبية مثـل أفلاتوكسين ب المعروف عنه إحداث السرطان فى الكبد .

أما فيتامين هـ وبعض المركبـات المضـادة للأكسـدة مثـل بيوتـرات هيدروكسي تولويـن (Butylated hydroxytoluene) وجـالات الـبروبيل (Propyl gallate) والإيثوكسيكين(Ethoxyquin) عملت على تغيير فى حدوث السـرطان فى أهداف عضوية معينة من الجسم والمتسببة عن مواد مسرطنة معينة وقـد أمكن ملاحظة التأثيرات فى بعض الحالات عند مستوى الجرعة المنخفضـة من هذه المركبات مما قد يمكن الإفتراض بأن تأثير هذه المغذيـات الدقيقـة (Micronutrients) يرجع إلى مقدرتها على تضاد الأكسدة (Autioxidant) . هـذا بالإضافة إلى أنه عند إرتفاع مستوى المواد المضادة للأكسدة يعزى التـأثير مباشرة إلى التغيير فى مستوى الإنزيم (أساسا فى الكبد) والذى يؤدى بـدوره إلى تغييرات فى عملية التنشيط والتحول لمواد غـير سـامة (Detoxification) لنواتج التمثيل الغذائى للمواد المسرطنة .

كذلك فأن المعادن لا تقل أهميتها عن الفيتامينات فقد وجـد أن مشـتقات السيلينيوم مع ألفا-توكفيرول تؤدى إلى إنخفاض فرصة تكويـن الأورام فـى حين أن فقر الغذاء فى الماغنسيوم يؤدى إلى الإصابة بسرطان الدم فى بعض سلالات الفئران الكبيرة وبالمثل فإن إنخفاض محتوى الغذاء مـن الأيوديـن يسبب أورام فى الغدة الدرقية نتيجة للإختلال فى التـوازن الـهرمونى بيـن غدتى النخامية والدرقية.

٣-العوامل المختصة بالعائل والمتحكمة فـى حـدوث السـرطان : (Host Controlled Factors):

٣-١-النوع والسلالة (Species and Strain) :

نظرا للإختلافات القائمة بين الأنواع والسلالات المتعددة فإن المتوقـع أن يحدث أيضا إختلافات فى الإستجابة للمركبات المسـرطنة بالإضافـة إلـى الإختلافات البيئية والتغذية وأسلوب المعيشة . وعليه فلا أحد يتوقع تسـاوى

الإستجابة للمواد والمركبات المختلفة وخاصة المسرطنة منها ، لذا نجد في حالة الطب والأطباء فإنهم يتعاملون مع المرض كل بحالته فيكون وصف العقار وجرعته متمشية مع حالة المريض بينما في حيوانات التجارب وخاصة تلك السلالات المتشابهة وراثيا سواء فى الفيران الكبيرة أو الصغيرة يمكن أستخدامها والتحكم فى الظروف المثلى التى تعيش فيها كما وتتناول غذاء موحداً بالإضافة إلى التشابه الدقيق فى معاملتها ونتيجة لكل هذا التشابه يكون التشابه بينها فى الإستجابة للمركبات المسرطنة أما فى الإنسان فالوضع يختلف كلية نظرا لتعقيد عملية حدوث السرطان .

كثير من المركبات المسرطنة تحتاج إلى تنشيط بيوكيميائى كما تمر بعمليات حيوية كيميائية لتحويلها إلى مواد غير سامة أثناء عمليات التمثيل الغذائى والصورة النشطة من المركب تهاجم جزئيات وأهداف معينة بالخلية وعند طور محدد من أطوار الإنقسام المباشر وفى نفس الوقت فإن الخلايا التى تكونت بها الأورام تأخذ فى الإزدياد وهذه تتأثر بدرجة فعالة بالعوامل الخاصة بالعائل ، وعليه تعتمد كل الخطوات السابق ذكرها على نوع وسلالة العائل (Strain, species- dependent) .

٣-٢-العمر : Age

يعد عامل العمر عامل متغير وهام فى دراسة حدوث السرطان وعموما ففي معظم الحالات كلما صغر عمر الحيوان كلما إرتفعت حساسيته لمعظم المركبات الكيماوية المسرطنة وقد ينطبق ذلك أيضا على الإنسان فتشير المعلومات السائدة حديثا عن حدوث سرطان الرئة نتيجة لتدخين السجاير يوميا إلى إنخفاض حدوثه فى اليابان عن مثيله فى الولايات المتحدة الأمريكية حيث بدأ التدخين متأخرا وبصورة مزمنة فى اليابان بالمقارنة بالولايات المتحدة .

كذلك فإن أحتمال التعرض الوظيفي للمواد المسرطنة والذى يصعب تفاديه لا يظهر مخاطر تأثيره فى الأفراد المتقدمة فى السن ربما قد يرجع إلى سببين أولهما إحتمال إنخفاض حساسية هؤلاء الأفراد المتقدمين فى العمر أو قد يكون لطول فترة حضانة تكوين الورم وتقدم العمر يعملان على استبعاد ظهور المرض .

وتنتقل بعض المركبات المسرطنة إلى الأجنـــة عــن طريــق الحـــاجز المشيمى وفى بعض الحالات الأخرى نجد أن النظام الإنزيمى اللازم لتكويــن نواتج التمثيل النشطة قد تم تطوره ونموه فى الأجنة ليعطى مستوى كافٍ مــن المركبات الوسطية (Intermediates) اللازمة كذلك قد يتكـــون فــى الأمـــهات المركبات الوسطية النشطة والتى تكون فى صورة يمكن نقلها وإنسيابها إلـــى الأجنة عن طريق النظام الإنزيمى . هذا بالإضافة إلى أن بعض المركبـــات المسرطنة والتى لا تحتاج إلى أى نظام أنزيمى لتطورها إلى الحالة النهائيـــة النشطة المسرطنة مثل مركبات ألكيل نيتروز يوريا (Alkylnitrosureas) تصـــل إلى أقصى درجات تأثيرها عبر المشيمة . ولأسباب غير واضحـــة بـــالضبط وجد أن مركب ميثيل نيتروز يوريا (Methylnitrosourea) أقل تأثيراً عن مشابهة الإيثايل كمادة مسرطنة عبر المشيمة .

لذا فمن المحتمل حدوث السرطان فى الأطفال يكون نتيجـــة التعـــرض للمواد المسرطنة عبر المشيمة ففى حالات هامة وحديثة أكتشف أن الفتيـــات فى سن ما قبل البلوغ أصيبت بنوع نادر من سرطان الرحم والـــذى يرجـــع أصله إلـــى أن أمهاتـــهم قـــد عوملـــت بجرعـــات مناســـبة مـــن هرمـــون (Diethylstilbestrol) حتى يتم حمل هذه الأمهات بنجاح .

كما تظهر الحيوانات الحديثة الولادة حساسية لبعض المركبات المســـرطنة أعلى مما تظهره تلك الأكبر عمرا وذلك من نفس النوع فمثـــلا عنـــد حقـــن صغار الفيران الصغيرة الحديثة الولادة بأى مادة من مواد الســـرطنة يـــؤدى هذا الحق إلى ظهور الأورام والتى تتكون مبدئيا فى الكبد والرئة بعد مضـــى عام تقريبا من هذه المعاملة ، بينما لا تحـــدث المركبـــات الهيدروكربونيـــة الأروماتية عديدة الحلقات سرطان الكبد عند إستخدامها على صغار الفـــئران الصغيرة أو الكبيرة البالغة إلا أنها تحدث هذا المرض فـــى نفـــس النوعيـــن حديثى الولادة . وبالمثل فإن أفلاتوكسين ب أخفق فى إظهار تأثيره المسرطن فى الفئران الصغيرة قبل الفطام فى حين نجحت فـــى إحـــداث الأورام فـــى الفيران التى عوملت بالمركب وقت الولادة .

٣-٣-الجنس وتوازن الغدد الصماء (Sex and Endocrine Balance)

أظهرت نتائج الأبحاث أن بعض أنواع السرطانات تصيـــب الرجـــال أكثر من الإناث والعكس صحيح كذلك الحال مع حيوانات التجـــارب حيـــث

تصيب بعض الأهداف العضوية وبتكرار أكبر فى جنس عن الآخر حتى ولو لم تصاب الغدد الصماء فمثلا يسبب مركب ن-٢-فلورينيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetamide) سرطان كبد ذكور الفئران الكبيرة بالرغم من أن إناثها ليست مقاومة كلية بينما على الجانب الآخر نجد أن المركب أمينو آزوتولوين (O-aminoazotoluene) يعتبر لحد ما أكثر نشاطا فى إناث الفئران الصغيرة عن ذكورها فى إحداث سرطان الكبد.

وبالرغم من أن كلا المركبين داي ميثيل أو داي إيثيل نيتروزأمين يتسببا عادة فى حدوث سرطان الكبد وليس دائما يتساوى تأثيرهما على كلا الجنسين وهذا لا يمنع من وجود عديد من المركبات المسرطنة التى تؤدى إلى حدوث أورام فى رئة الذكور والإناث على حد سواء وبنفس التكرار والتعدد .

فى حالات الأهداف العضوية غير الغدد الصماء فإن التأثير المرتبط بالجنس ينشأ فى أغلب الأحيان من النشاط الإنزيمى المعتمد على الجنس واللازم لتحويل مركب قبل مسرطنة (Procarcinogen) إلى الصورة المسرطنة النشطة والنهائية فمثلا فى حالة حدوث سرطان الكبد فى الذكور عند تعرضهم إلى المركب ن-٢-فلورينيل أسيتاميد فإن ذلك يكمن فى مستويات إنزيم سلفو ترانسفيريز (Sulfotransferase) الذى ينتج إستر الكبريتي للمركب (N-hydroxy-N-2-fluorenylacetamide) ومستوى الإنزيم فى ذكور الفئران الكبيرة يصل إلى ٦-٨ مرات أعلى من مثيله فى إناثها .

وبالتالى فإن إختلاف الحساسية للمواد المسرطنة بإختلاف الجنس تنبع من الإختلاف فى مقدرة الإنزيمات على تحويل المادة السامة لغير سامة .

الغدد الصماء ذات أهمية كبيرة بالنسبة للنمو السرطانى فى أنسجة الغدد الصماء الحساسة مثل الغدد الجنسية (Gonads) ، غدة الأدرينالين ، البروستاتا والثدى . هذا بالإضافة إلى أن تغير التوازن الهورمونى خاصة عند إستئصال الغدد الجنسية أو إضمحلالها طبيعيا (Hypophysectomy) التى قد تؤثر على عملية السرطنة . كذلك فإن العمر يلعب دورا هاما فى مدى إستجابة الافراز الداخلى وعليه التعرض لأى من المواد السامة ذات الميل إلى أعضاء الغدد الصماء الحساسة قد تؤثر بطريق غير مباشر على أعضاء أخرى .

والتأثير طويل المدى للمركبات الكيماوية على توازن الغدد الصماء يجب أخذه فى الإعتبار فالهورمونات التى تحتويها المركبات المستخدمة لمنع الحمل بالفم ذات تأثير مختلف كلية فى الحيوانات المختلفة الإستخدام المستمر

للمركبات والتحضيرات النشطة هرمونيا أدت إلى تكوين الأورام فى الفـــيران الكبيرة وخاصة فى الثدى .

٣-٤-عوامل مناعية (Immunologic factors)

وجد فى بعض الحالات أن العوامل المناعية تعمل على تغيير معدل نمـــو الأورام كذلك يعتقد أن الجهاز المناعى فى الكائن الحى هو المســـئول عـــن إرتفاع حساسية الحيوانات حديثة الولادة للمواد المسرطنة ، حيث أن بعـــض أنواع وسلالات الحيوان إما أن تكون غير موجودة كلية أو أنها منخفضة عـــن الحيوان البالغ ، وعليه يخفق الجهاز المناعى فى التعرف على الخليـــة التـــى حدث بها الورم أو كونها خلية غير طبيعية .

٤-التمثيل الغذائى للكيماويات المسرطنة(Metabolism of Chemical Carcinogens)

يوجد نوعين من المواد الكيميائية المسرطنة : الأولي تتكون من المـــواد ذات التأثير المباشر والتى لا تحتاج إلى أى عمليات تمثيل غذائى لتنشـــيطها وتتحول عادة إلى مواد غير سامة وتفقد مقدرتها على السرطنة نتيجة التمثيـــل الغذائى للحيوان .

وهكذا نجد أن النشاط النسبى لها يتوقف أساسا على عملية التحـــول إلـــى مواد غير سامة (Detoxification) بالرغم من أن ثبات المادة الكيماويـــة أثنـــاء الإنتقال والنفاذية خلال الإغشية وما شابه ذلك تلعب دورا هامـــا . وعمليـــة تحول المواد الكيميائية لأخرى غير سامة يتوقف على التركيب البنائى للمـــادة ونوع الكائن الحى و السلالة والظروف البيئية .

والمركبات المؤلكلة مثل (Methyl methane-sulfonate) تتحول لمادة غير ســـامة عن طريق تفاعل من النوع (SN_2) بالمواد النيوكليوفيلية كـــالبروتين والمـــاء وإنزيمات الإستيريزات مع إمكان حدوث تفاعلات الأكسدة علـــى مجموعـــة الألكيل . أما الحلقات الأروماتية فقد يحـــدث لـــها تفـــاعلات تحلـــل مـــائى (Hydroxylation) نتيجة مركبات فينولية إما أن تقترن بحامض الجلوكوروينـــك (Glycuronic) أو حامض الكبريتيك ثم تفرز .

هذا بالإضافة إلى إدخال مجاميع الهيدروكسى فى حلقة الفينايل قد يزيـــد أو يخفض عملية التحلل المائى للألكيل أو إسترات الآريل ألكيـــل وتنخفـــض قوة المادة المسرطنة .

نفس الإعتبارات بالنسبة لعملية تحول المركب الكيماوى إلى مـــادة غـــير سامة وميكانيكيتها ينطبق على مركبات الخردل النيتروجين فوجد أن مركبـات الخردل الناتجة من حلقة أروماتية أو حلقة غير متجانسة يكون نصف الوقـت لبقائها داخل الكائن الحى أطول نسبيا عن الخردل الأليفـاتى ولـهذا السـبب تعتبر المركبات الأولى ذات تأثيرات جهازية .

والتفاعل فى إتجاه مواد التفاعل المحبة للنواه تتحكم أيضـا فـى الـهدم التحللي لمادة اللاكتون (Lactone) والمواد المشابهة بنائيا وحلقيا وعليه يصبـح المركب β-Propiolactone أكثر تأثيرا كمادة مسرطنة عن المشابهات نتيجة لـهذا التفاعل فمعدل التحلل المائى للمركبات ذات التأثير المباشر والذى يحدث إمـا بواسطة الماء الموجود فى الكائن الحى أو تتوسط فى حالة الإسـترات عـن طريق الإنزيمات ذات العلاقة بعملية حدوث السرطنة مثل هذه المواد يحـدث لها أيض تحول إلى عدم سـمية بواسـطة الأحمـاض الأمينيـة الكبريتيـة والببتيدات مثل الجلوتاثيون منتجة فى الواقع حمض ميركابتويوريك المقابلـة أو المرادفة .

كذلك فأن مثل هذة التفاعلات تنتج مركبات أكثر سمية بسـبب تفاعلـها مع الإنزيمات الضرورية لحيـاة الكـائن الحـى وذات التـأثير المسـرطن المنخفض عما يكن متوقع من طبيعة التفاعل لمثل هذا النـوع مـن المـواد المسرطنة .

٤-١-المسرطنات ذات الحاجة للتنشيط البيوكيميائى:

(Carcinogens Requiring Biochemical Activation : Pocarcinogens)

معظم المركبات المسرطنة الموجودة فى البيئة تنتمى إلى هـذه المجموعـة وهى مركبات ثابتة كيميائياً عادة وعلى العكس مـن ذلـك فـإن المركبـات المسرطنة ذات التأثير المباشر والنشطة كيميائيا لا تستمر أو تبقى فى البيئة .

تتعرض هذه المركبات قبل مسرطنة لكم هائل من التفاعلات داخـل جسم الثدييات علاوة على الفعل البكتيرى وتكون نواتـج التمثيـل المنشـطة الناتجة جزء صغير جدا من جرعة المادة لذا عند دراسة تـأثير العقـاقير أو المواد المضافة للطعام أو المبيدات فلا يجب أن تعتمد فقط على نواتج التمثيـل الأساسية إنما لابد من التقدير الكمى ومعرفة هذه الجزئية الصغيرة من نواتـج التمثيل والتى تكون نشطة وتتواجد كمواد قبل مسرطنة بالاضافة إلى الأخـذ

في الإعتبار تأثير الوجود البكتيرى فى القنـــاة الهضميـــة . تتشـــطر مـــادة السيكاسين (Cycasin) وهى عبارة عن بيتا-جليكوزيد لمركب ميثيلا سوكســـي ميثانول (Methylasoxymethanol) فى الحيوانات البالغة فقط بوسطة الإنزيمـــات البكتيرية بينما مع مركبات أخرى فإن البيئة البكتيرية تلعب أساسا دورا فـــى تحول المادة لمادة غير سامة عن طريـــق مقدرتـــها علـــى التحلـــل المـــائى والإختزال .

وبعض المواد المسرطنة تحتاج إلى سلسلة من خطوات التنشيط فمركـب ن-٢-فلورينيل أسيتاميد كأمين آروماتي يحتاج أولا إلى هيدروكسلة علي ذرة النيتروجين (N-hydroxylation) فتكون مسرطنة تحت ظروف لا يكـــون فيـــها المركب الأصلى مسرطن ولأن الناتج ليس نشطا بدرجة عالية فهو يحتاج إلى إستبدالات أخرى والتى يحصل عليها من أسترة (Esterification) مجموعـــة ن-هيدروكسي بالكبريتات أو ربما الخلات وهكذا يعطـــى مـــادة كيماويـــة ذات صفات مؤلكلة فالمادة الكيماوية لابد من تحويلها مباشـــرة أو عـــن طريـــق التنشيط الكيماوى إلى مركب إليكتروفيلي ذو صفات ثابتة ومقـــدرة تفاعليـــة حتى يتحول إلى مادة مسرطنة وبالتالى تكون الأورام داخل الخلايا .

وكما ذكر مسبقا فإن مادة ن-٢-فلورينيل أسيتاميد ليست مســـرطنة عند تعرض الحيوان لها بسبب تفاعلها الجانبى السريع قبـــل وصولـــها إلـــى الهدف كذلك فبعض المواد المؤلكلة تتعرض لتفاعلات مشابهة وتصبح أقـــل فى تأثيرها المسرطن عما يتوقع لها تبعا لتركيبها البنائى .

أما مركبات ألكيل نيتروز يوريـــا(Alkylnitrosoureas) ومركبـــات ألكيـــل نيتروز يوريثان (Alllkylnitrosourethan) والتى لها المقدرة تبعا لتركيبها البنـــائى على النفاذ إلى الأعضاء وأغشية الخلايا ثم إنفراد الأيونات النشطة من أيـــون ألكيل كربونيم (Alkyl carbonium) داخل الخلايا بواســـطة ميكانيكيـــة التحلـــل المائى التلقائى وهي من بين أخطر وأقوى الكيماويات المســـرطنة وتتوقـــف مقدرتها المسرطنة على :

١. وصولها إلى الخلايا الأكثر حساسية والمحتوية على أهداف مناسبة .
٢. مقدرتها على تكاثر وإزدياد الخلايا الغير طبيعية الناتجة .

٤-٢-التداخل بين ممثلات المادة المسـرطنة والعوامـل الخاصـة بالكـائن
(Interaction of carciongen metabolites with host factors)

نتيجة تكون المنتجات الملونة داخل الأنسجة المختلفـة فقـد لوحـظ أن مركبات صبغة الآزو المسرطنة تتفاعل مع بروتينات الكبـد فـي الأنـواع الحساسه وترتبط المكونات اللونية للصبغة المعتمدة على درجة الحموضة مـع بروتينات النسيج .

كذلك تحتوى البروتينات على المواقع الأساسية للتفاعلات فى التريوسـين (Tryosine) والتيروسين (Tyrosine) والميثيونين (Methionine) وربما الهيسـتدين (Histidine) وهي مركبات تفاعل نيوكليوفيليـة (Nucleophilic eactants) يوجـد عديد من التغيرات المحتمل حدوثها للأحماض النووية كالتفاعل مع حمـض الأدينيليك (Adenylic acid) عند الموقع ٣ أو مع حمض الجوانيليـك (Guanylic acid) عند ذرة الأكسجين رقم ٦ .

كما يوجد أنواع من المركبات المسرطنة وخاصـة الأروماتيـة عديـدة الحلقات فتؤدى إلى عملية أريلـة (Arylation) أو Arylamidauon فـي حمـض الديزوكسي والريبو نيوكليك على موقع الكربون رقم ٨ لحمض الجوانيليـك (Guanylic acid) وهو تفاعل رئيسى وأيضا على الموقع رقـم ٣ فـي حمـض الأدينيليك (Aclenylic acid) وهو تفاعل صغير (minor) .

طريقة فعل المواد الكيماوية المسرطنة
(Mode of Action of Chemical Carcinogens)

تتداخل المشـتقات المحبـة للإليكترونـات (Electrophilic) للكيمـاويات المسـرطنة مـع مكونـات الخليـة الكبـيرة النيوكليوفيليـة (Nucleophilic Mocromolecules) .

وتوجد عدة نظريات إنبثقت من مثل هذه التداخلات وما يتبعها فمثلا مـا يحدث من مركبات صبغة الآزو المسرطنة وإرتباطها مع البروتينات الكبديـة وليس مع أى نسيج أو عضو آخر وأن الأورام المتكونة تخفق فى ربط صبغة الآزو المسرطنة كل ذلك يؤدى إلى الإقتراح بأن هذه الأورام المتكونـة قـد فقدت الأهداف التى تحتاجها لربط صبغة الآزو وهذه الحقائق هى القـاعدة أو الأساس لنظرية حذف البروتين (Protein deletion theory) ومعرفة سبب حـدوث السرطان .

وتعطى مقاييس النشاط الإشعاعى مسببيات متشابهة مع المركبات الهيدروكربونية الأروماتية متعددة الحلقات فالنشاط الإشعاعى والذي يعطى إشارة عن نواتج التمثيل الغذائى للهيدروكربونات يرتبط مع بروتين أنسجة حساسة بينما يغيب تواجده فى الأورام المتكونة . كذلك فبعض البروتينات الخاصة والموجودة فى الأنسجة الطبيعية قد لا تتواجد فى الأورام المتكونة.

وتؤكد نتائج التجارب أن مجموعة البروتينات (Electrophoretic : slow h2) يكون وجودها منخفضا فى الأورام .

وتشير أفتراضات الطفرات الجسمية (Somatic Mutation hypothesis) أن السرطان ينشأ من تغيرات معينة فى المادة الوراثية يستمر التغير على مدى الأجيال أثناء تكاثر الخلايا التى حدث بها الغبير الوراثى .

والحدث المسرطن قد لا يستدعى تغيير فى المادة الوراثية إنما تغير ثابت فى عملية الإنتاج وعليه فقد ينشأ السرطان من ظاهرة تشبه عيب فى التمييز.

بالرغم من أن المواد قبل المسرطنة (Procarcimogeus) ليست مواد مطفرة فى أنظمة البكتيريا أو الثدييات إلا أن المواد الوسطية الإليكتروفيلية الناتجة من التمثيل الغذائى أو المصنعة غالبا مواد عالية فى مقدرتها المطفرة .

وإنزيمات الإصلاح (Repair enzymes) قد تلقى بعض الضوء على الحساسية لحدوث السرطنة فهي فى الواقع أنظمة معقدة تتكون من سلسلة من الإنزيمات المتخصصة والتى تعمل على :

١. إزاحة (Remove) الجزء التالف من حمض اليزوكسي نيوكليك.
٢. تنسج جزء جديد مبني علي الإنتساج للجزء الذى لم يتأثر والمكمل للحمض .
٣. إدخال هذا الجزء الجديد المنسوج .
٤. لصق هذا الجزء الجديد المتكون فى مكانه بالحمض لبناء أو تكوين النسيج الوراثى الكلى بما فيه من معلومات وراثية وتحت الظروف المعملية (In Vitro) فإن المواد المسرطنة تكون أكثر تأثيرا عند إدخالها فى نظام يعرف عنه نقص فى إنزيمات الإصلاح وهذا يؤكد أهمية الحمض كجزئ وهدف أساسى .

الباب العاشر

المعقمات الكيماوية

المعقمات الكيماوية(Chemosterilants)

يعتبر التلوث البيئى بالمركبات الكيماوية المختلفة و السموم و الملوثات البيئية بما فيها الأسمدة الكمياوية والمبيدات من أهم تحديات العصر التى جابهها الإنسان والحيوان على حد سواء. وقد ظهرت فى السنوات الأخيرة مجموعة من المشاكل المعقدة نتيجة للتوسع فى إستخدام المبيدات بغرض مكافحة الأفات والحد من أضرارها .

وكنتيجة حتمية للتلوث البيئي والرغبة الصادقة فى الحفاظ عليها دون تلوث ، فقد إتجهت أنظار العلماء لإيجاد وسائل بديلة للمكافحة مع الإحتفاظ بنظافة البيئة دون تلوثها . وقد كان إستخدام المعقمات الكيماوية من أبرز وأكثر طرق المكافحة نداء وجذباً لاهتمام العلماء المتخصصين ، مثلها في ذلك مثل استخدام الإشعاع الذي أدى استخدامه إلى نجاح إبادة حشرة (Screw worm fly : *Cochliomyia hominivorax*) في جزيرة (Curacao) من مساحة ١٧٠ ميل مربع وترك أثر كبيرا في تقدم هذا النوع من الأبحاث ، كما اعتبرت إبادة هذه الحشرة من ولاية فلوريدا و ولايات أخرى في الجنوب الشرقي من الولايات المتحدة الأمريكية من أنجح أعمال المكافحة التي تمت في هذا العصر فقد تم نشر ١/٤ ٣ بليون عذراء مشععة للذبابة على مسلحة قدرها ٨٥٠٠٠ ميل مربع وعلى مدى ١٧ شهر مما أدى إلى القضاء عليها .

وفكرة التعقيم كطريقة من الطرق الممكنة لمكافحة الآفات ليست بالحديثة إنما نادى بإستعمالها knipling ١٩٣٧ كما اشار حديثا إلى إمكان إحداث التعقيم بإستخدام المواد الكيماوية ، ومدى تفوقها على الطرق الأخرى المستخدمة فى المكافحة مثل المبيدات ، علاوة على تميزها على طريقة التعقيم بإستخدام الإشعاع حيث أن الطريقة الأخيرة لها بعض التحفظات على إستخدامها حيث تحتاج لنشر عدد كبير جدا من الذكور المعقمة فى البيئة الامر الذى قد يكون غير مرغبوب فية من جهة وصعب تنفيذه من الجهة الأخرى ، هذا علاوه على ارتفاع تكاليف مثل هذه الطريقة من التعقيم (الأشعاع) فمن معدات خاصة الى تربية الى نقل الحشرات المعقمة إلى المكان الذى ستنتشر به ، بالإضافة إلى أن التعقيم بإستخدام الإشعاع يكون

أكثر تأثيرا على طور العذراء فقط وقد أثبتت الأبحاث ان الجرعة من الإشعاع التى تكون مؤثرة عليها قد تؤدى الى خفض درجة التنافس بينها وبين مثيلتها الطبيعية أو حتى قد تكون مميتة لكثير من الحشرات مثل خنفساء *Anthonomus grandis* Boh. وعلية فقد اتجهت الأنظار إلى إيجاد طريقة أخرى لتعقيم الذكور وتكون أسهل إستعمالا و أرخص تكاليفا و ذلك بإنتاج كيماويات يكون لها نفس تأثير الإشعاع وبذا يمكن القضاء عليها فى الطبيعة دون حاجة الى تربيتها فى المعمل ثم نشرها في البيئة التى توجد بها فيمكن جذبها إلى هذه المواد الكيماوية التى أطلق عليها المعقمات الكيماوية (Chemosterilants) عن طريقة المصائد الضوئية أو المواد الجاذبة الجنسية بعدها تستطيع أن تتزاوج فى الطبيعة من الجنس الأخر فيقل إنتاج البيض المحضب ، كما ويمكن معاملة أماكن تواجدها بهذة المواد الكيماوية المعقمة .

وقد أفاد knipling ١٩٣٧ بان الآفات ذات الأعداد القليلة والتى يمكن تربيتها فى المعمل وتعقيمها ثم نشر ذكورها فى البيئة بحيث يزيد عددها عن العدد الموجود فى الطبيعة بمقدار ٥ أو ١٠ أضعاف ، مع إستمرار تغذية وإمداد البيئة بمثل هذا العدد من الذكور العقيمة ، مما يؤدى بدوره إلى عدم تكاثر الإناث الطبيعية الموجودة فى الطبيعة والتى تتزاوج مع تلك الذكور المعقمة . وحتى ١٩٥٨ لم يكن هناك أى إشارة إلى إستعمال المعقمات الكيماوية فى المكافحة ولكن كان هناك بعض الابحاث التى أجريت على التأثير السام لهذه المواد على الخلايا ومدى تأثيرها ومقدرتها على إحداث الطفرات وخاصة حشرة الدوروسوفلا (Drosophila) وقد ظهر الإصطلاح معقم كيماوي (Chemosterilant) علم ١٩٦٠ ويعرف هذا الاصطلاح بأنه المادة الكيماوية التى إذا تعرضت لها الآفة سلبتها المقدرة على إنتاج الصغار و هذا الإصطلاح لا يحدد الميكانيكية التى يعمل بها المركب ولكنه يضعه فى مرتبة التأثير البيولوجى والتى يمكن مشاهدتها فى المعمل أو البيئة فهذه المركبات الكيماوية قد تؤثر على الذكور فقط فتسمى بالمعقمات الكيماوية الذكرية (Male Chemosterialants) أوالإناث فتسمى (Female chemosterilants) وقد تعقم كلا الجنسين فيطلق عليها (Male-Female-Chemosterilant) أما تلك المواد التى تتدخل أو تؤثر تأثيرا مباشرا أو غير مباشر على المقدرة التزاوجية للذكور سواء بمنعها أوبتقليلها أو منعها فلايصح أن يطلق عليها معقمات كيماوية (Chemosterilants) كذلك فقد يكون لهذه المواد تأثيرا مؤقتا أو

مستديما وقد يظهر تأثيرها فى الحال أو قد يظهر التأثير بعـــد فــترة وأهــم الباحثين الذين ساهموا فى مثل هذه الأبحاث *Auerbach* عــام ١٩٤٧ والتـــى أثبتت أن غاز الخردل (Mustard gas) والمركبات المشابهة تســتطيع إحــداث طفرات فى منطقة الخلايا الجرثومية كذلك *Haddow* و أخرون عـــام ١٩٤٨ حيث درس التأثير السام لسلسلة من موركبات (Aryl-2-halogenoalkyl amines) أما العالم بيرد و أخرون *(Bird et al)* عـــام ١٩٥٠ فــأثبت أن الكيماويــات المؤكلة تحدث عقما فى الكائنات المعاملة به أما العالمـــان جولـــد ســـميث و فرانك عـــام *Goldsmith and frank* فأشـــارا إلـــى أن مركـــب أمينوبـــترين (Aminopterin) يعتبر مضادا لحمـــض الفوليـــك (Folic Acid Antagonist) ويحدث العقم في الإناث المعاملة بة أما العالم ميتلين و آخـــرون *Mitlin et al* عام ١٩٥٧ فدراسوا تأثير هذه المواد على وضع البيض فى الذبابة المنزليـــة وأثبتو أن هذه المواد تؤدى الى تقليل وضع البيض كمـــا أشـــار *La Breque* وزملائه ١٩٦٠ ، ١٩٦١ ألى تأثير هذه المواد على عمليات التمثيل الغذائـــى ، وتعقيم الحشرات الكاملة للذبابة المنزلية .

وفى الواقع فإن هؤلاء الأفراد أناروا الطريق الى متابعـــة مثـــل هـــذا العمل من الأبحاث ، مما أدى إلى تخليق مواد كيماوية معقمة جديـــدة تكـــون أكثر أمانا وسلامة للمشتغلين بها ولحيوانات المزرعة و لهذا فقد تبنـــت وزارة الزراعة الأمريكية هذا النوع من الأبحاث لإيجاد الكيماويات المعقمة لذبابـــة الفاكهة و فراشة (Codling moth) وغيرها من الحشرات .

وكان من أهم المقالات التى نشرت عـــن صفـــات المعقمـــات المختلفـــة وتأثيرها هو ما قام به Smith – La Breque – Borkovec فيوجد الأن ما يقرب من ٤٠٠ بحث عن تأثير هذه المواد و بالرغم من كثره الأبحاث فى مجال التعقيم بالكيماويات إلا أنه لم توجد الوسيلة أو الطريقة العلمية للمكافحة على نطـــاق واسع حتى الأن و إنما ما يجب و أن يذكر أن هذه الأبحاث قد أفادات كثـــيرا فى معرفة الآفات وسلوكها وطباعها الجنسية وتكوينها الوراثى وغيرها مـــن عوامل تساعد على إمكانية الحصول على طريقة عملية وفعالة لمكافحتها .

وترجع المعلومات عن المعقمات الكيماوية إلى الأبحاث التى أجريت أثناء الحرب العالمية على الغازات السامة ومن بين الكيماويات التى استعملت فـــى مجال الحرب غاز الخردل (Mustard gas) فقـــد أكتشـــف أن تغـــيرا طفيفـــا بأستبدال ذرة النتروجين بدلا من الكبريت فى جزىء غاز الخردل يؤ ثر إلـــى

حد كبير على فاعلية الغاز وقد أطلق على المادة الجديدة أسم غــاز الخــردل النيتروجيني :

CH_2Cl- CH_2- S- CH_2 –CH_2Cl ⟶

CH_2Cl –CH_2 –N(CH_3)- CH_2-CH_2Cl

غاز الخردل Mustard gas — غاز الخردل النيتروجيني Nitrogen Mustard gas

و أثناء دارسة خواص غاز الخردل النيتروجيني وجد أنة يتلــف الأنســجة الليمفاوية والأعضاء التى تحتوى على خلايا سريعة الإنقسام وهذا ما أدعـــى إلى الأعتقاد أن غاز الخردل الينتروجيني قد يكون مفيدا فى عـــلاج مــرض السرطان وسرطان الدم .

وقد حث قسم أبحاث الحشرات فى وزارة الزراعة الأمريكية عــام ١٩٦٠ إلى ضرورة عمل مسح (Screening) للمركبات الكيماوية للحصول على تلــك التى تصلح لأن تسبب العقم فى الآفات وتكون آمنة الأستعمال فـــى نفــس الوقت كانت البداية هى إيجاد العلاقة بين النشاط التــأثيرى والــتركيب لكــل مؤثر منها لإختيار أحسنها من حيث التأثير وتلاقت الأفكار والنتائج النظريـــة مع المعملية لإيجاد العلاقة القائمة بين المعقمات الكيماوية والمركبـــات التـــى تعمل ضد الأورام (Anti tumor) والمستخدمة فى علاج أمراض الســـرطان حيث أن الجهاز التناسلى يحتوى دائما على خلايا سريعة الإنقسام مثلها فـــى ذلك مثل الأورام السرطانية فى كون خلاياها سريعة الإنقسام . وقـــد أكــدت النتائج المعملية أن معظم المعقمات الكيماوية التى أكتشفت تنتمى إلـــى أحــد الاقسام المعترف بكونها ذات تأثير فعال على أورام السرطان.

فعند ذوبان غاز المستارد النيتروجيني (Nitrogen Mustard) فى سوائل الجسم فإن ذرة الكلورين تنفصل تاركة ناتجا وسطيا سرعان ما يتفاعل ويتحـد مع عديد من الجزيئات فـــى الخليـــة ويعــرف التفــاعل بتفــاعل الألكلــه (Alkylation) والتى تشمل أيضا إتصال مجموعة نشطة فعالة على جـــزىء الخردل مع مجموعة الكربوكسيل الخاص بالبروتين :

CH_2 – CH_2 –N(CH_3) – CH_2– CH_2Cl + O^- – CO – Protein ⟶

Protio -COO – CH_2 –N(CH_3) CH_2Cl

أو تتصل المجموعة الفعالة فى جزىء الخردل مع مجموعة الفوسفات فى الحامض النووى :

CH_2-CH_2-N-CH_2- CH_2Cl + ^-O-P(=O)(O^-)-O-Nucleic acid ⟶

O-Nucleic acid

O=P(O)-O-CH_2- CH_2-N-CH_2-CH_2Cl

R-CH- CH (O) + ^-O-CO-Protein ⟶

(Epoxide) إيبوكسيد

R-CHOH-CH_2-O-CO-Protein

R-N(CH_2-CH_2) + ^-O-CO-Protein ⟶

NH-CH_2-CH_2-O-CO- Protein

Ethylene Imines

ويوجد عديد من الأتجاهات (Approaches) لمكافحة الآفـات بإسـتخدام المعقمات الكيماوية والتى أحيانا يطلق عليها بالمكافحة الوراثية و تجتمع كلـها فى مبادىء واحدة وغرض واحد ، ألا وهو إستخدام التقنيات التى تسـتخدامها الآفة فى إهلاك نفسها بنفسها و تعرف هـذه التقنيـات بالمكافحـة الذاتيـة (Autocidal Control) أو بتقنية تعقيم الذكور (Sterile – Male – Technique : SMT) أو أحيانا يطلق عليها حشرات معقمة(Sterile – Insect-Technique: S I T) أو تقنية إطلاق حشرات معقمة (Sterile- Insect-Release : S I R) وهذا هو الأكـثر شيوعا وهناك أيضا تقنيات متعددة بغرض المكافحة إلا أنـها مـازالت فـى صورة نظرية لم تدخل حيز التطبيق أو التطبيق الميدانى بعـد وذلـك مثـل استخدام العرق (Races) الغير متجانسة فتؤدي لإنقـراض العـرق (Race suicide) أو باستخدام الهجن المعقمة (Steriled Hybrids) .

وتوجد آراء متعددة نحو إعتبار تقنية الحشرة العقيمة(Sterile – Insect-Technique: S I T) ضمن المكافحة البيولوجية (Biological control) حيث أننـا نستخدم حشرات حية والبعض يميل الى وصفها تحت المكافحة الطبيعيـة أو

الكيماوية عند إستخدام تقنيـــة (Ionizing Radiatiaon Technique : I R T) أو المعقمات الكيماوية (Chemosterilants) كذلك فقد أتجة البعض إلى النظر إليها كتقنية بيوكيميائية حيث أنها تتداخل مع سلوكها أو تختص بمدى تطور الكثافة العددية للآفة المراد مكافحتها حيث أنها ترتبط بالإبادة الكلية ، كما حدث مــع ذبابتي الدودة الحلزونية (Screw Worm fly) و ذبابة الفاكهة *Ceratitis Capitata* من المكسيك والولايات المتحدة الأمريكية وجزيـــرة (Curacuo) وأصبــح الاصطلاح حشرات معقمة (Sterile – Insect- Technique: S I T) لا يفــى بالمضمون المرجو منه حيث أن إســـتخدامه مقيــد (Restricted) ببعــض الإعتبارات التى منها العزلة التامة للمكان الذى تتواجد فيـــه الآفـــة المـــراد مكافحتها والحاجة الماسة إلى الأشخاص المتمرنين على تربية مثل هذه الآفة بالإضافة إلى العامل الإقتصادى لمثل هذه الإبادة ، وعلية كان لابد من إعــادة النظر فى مثل هذه التقنية حتى تكون متسعة لتحوى بين طياتها الإستخدام فــى بروجرام إدارة الآفات المتكاملة أى (Integrated Pest Management : IPM) وذلك حتى يمكن الوصول إلى مدى واسع من المكافحة يشمل كل من خفض الكثافة العددية للآفة وإبادتها من جهة والحجر الصحى من جهة أخرى (Preventive Quarantine) . حيث درجة نجاح إستخدام تقنية الحشرات المعقمة (SIT) مع طرق أخرى من التقنيات يتوقف على الفرض من الـــبروجرام المتبــع فــى المكافحة ففى بروجرام الإبادة تكون تقنية الحشرات المعقمة (SIT) بمفـــرده كافيا لإبادة الآفة ذات الأعداد القليلة وعلى عكس ذلك فتعتبر واحدة من عــدة تقنيات لإستخدامها فى بروجرام المكافحة المتكاملة للآفات (IPM) .

فالمكافحة الوراثية تتطلب الإكثار العددى وتعقيم ونشر هـــذه المجــاميع المعقمة فى البيئة لتختلط مع الأفراد الطبيعية فى هذه البيئة مؤدية إمـــا إلــى إنخفاض فى الخصوبة (Fertility) أو تحت بعض الظروف إبادة هذه الآفـــة بعكس ما يحدث بأستخدام المبيدات فى المكافحة الكيماوية والتى تكون فعالـــة جدا وأقتصادية عند أستعمالها مع الأفات ذات الأعداد الكبيرة . وعلية فإنـــه من الأجدر عند إستخدام المكافحة الوراثية أو عند إســـتخدام الآفـــات الغـــير متكافئة لابد من تخفيض الكثافة العددية للآفة مسبقا ، وذلك بأستخدام أى مـــن الطرق أو التقنيات المختلفة مثل المكافحة البيولوجية أو المكافحة الزراعية

وذلك حتى لا يحدث ضرر لأي من مكونات النظام البيئي (Environmental Ecosystsem Componant Hazzards) .

لقد وضع Knipling الأساس النظرى لاستخدام التعقيم كوسيلة او طريقة لتقليل او خفض قوة التكاثر فى الافات المراد مكافحتها وحيث ان مكافحة الحشرات بالتعقيم لاتشتمل على القتل المباشر ، فان المعقمات الكيماوية يمكن اعتبارها كيماويات تعمل بطريق غير مباشر . ويعتبر المبيد الحشرى فعالا عندما يكون له تأثير على الآفة بازدياد معدل الموت (Death rate) عن معدل التكاثر (Birth rate) مما يؤدى إلى خفض الكثافة العددية للآفة إلى المستوى الاقتصادى .

وتختلف طريقة مكافحة الآفات بالتعقيم عن مكافحتها بالمبيدات الحشرية فى أن الأولى بنيت على أساس أخر مختلف عن النظرية التى بنى عليها مفعول المبيدات . فإذا خفض معدل الولادة أو التكاثر (Birth rate) فى مجموعة ما بواسطة التعقيم فإن عدد الآفات سينخفض بالرغم من أن معدل الموت سيبقى ثابتا لحد معين وتحت ظروف البيئة الطبيعية فإن معدل الموت فى النهاية سيتأثر بتغير الكثافة العددية للمجموع .

وعند المكافحة بالتعقيم لابد وأن نضع فى الإعتبار هذه المعدلات عند إختبار أى من الطرق المتبعة فى المكافحة بالتعقيم ، مثل تربية الحشرة بأعداد كبيرة وتعقيمها ثم نشرها فى البيئة لتتنافس جنبا إلى جنب مع الأفراد الطبيعية الموجودة فى البيئة أو تعقيم جزء من الأعداد الموجودة طبيعيا فى البيئة .

وقد وجد أن المبيدات الحشرية والطرق الأخرى للمكافحة تعمل على أساس (One – to – one –Correspondence) أى أن الجزء من الكثافة العددية للآفة التى أستعمل معه المبيد هو الذى يتأثر به فقط فى حين إستخدام المعقمات الكيماوية ، مثلها فى ذلك مثل إستخدام بعض المواد الحديثة المستعملة فى المكافحة فإنها تعمل على أساس (One – to – Many- Correspondence) حيث أن جزء بسيط من المجموعة هو الذى يعقم ولكن مفعول التعقيم ينتشر إلى باقى المجموع فى وقت قصير . ولتكون قاعدة (One- to- Many – Correopndence) فعالة لابد من أن تكون الآفة ذات سلوك خاص وذلك بأن تكون ذكور الآفة لها المقدرة على تلقيح أكثر من أنثى وأن تكون الإناث من النوع الذى يلقح مرة واحدة (Monogamous) أما إذا كانت

الإناث من النوع الذى يلقح أكثر من مرة (Polygamous) ففى هـــذه الحالــة يجب وأن تكون الحيوانات المنوية المنقولة إليها من ذكور معاملة بالمعقم فـــى نفس نشاط تلك المنقولة إليها من ذكور طبيعية لم تعـــامل بالإضافـــة إلـــى مقدرتها على التنافس على التلقيح . كذلك يجب وأن تكـــون درجـــة تنـــافس الذكور المعاملة بالمعقم متساوية مع مثيلتها من الذكور الطبيعية الغير معقمـة وهنا يجب ألا نعتمد على عدد البيض الذى تضعه الأنثى ونسبة الفقس وإنمـا يجب أن نتأكد من أنه قد تم التلقيح فعلا وإذا كان الذكر يقوم بتلقيح عدد مـــن الإناث يجب أن نتأكد من أن آخر تلقيح له قد تم فيه نقل الحيوانـــات المنويـــة إلى الأنثى .

وأستعمال المكافحة بالتعقيم يكون مقيدا بعدة عوامل إما أن تساعد علـــى نجاح هذه الطريقة من المكافحة أو تعمل على فشلها . فبعض الآفات تكـــون كثافتها العددية فى البيئة مرتفعة وتكون مكافحتها بطريقة التعقيم فقط غـــير عملية للحد من عددها بالإضافة إلى إرتفاع تكاليفها كذلك توجد بعض الآفـات التى نادرا ما تكون مرتفعة العدد فى البيئة حتى فى الفترات التى تكون فـــي أعلى نشاط لها وقلة تكاليف وسهولة تربية هذه الآفـــة جعـل مـن الممكـن مكافحتها بطريقة تعقيمها ثم نشرها فى البيئة . وعموما فـــإن قلـــة تكـــاليف التربية بالمعمل للتعقيم ونشرها يساعد كثيرا على نجاح القضاء عليها وذلـــك إذا وجدت فى بيئة معزولة أو خفض عددها بدرجة كبيرة إذا كـــانت بيئتـــها غير معزولة ، وفى الحالة الأخيرة فإن إستمرار نشر عدد معقـــم منـــها فـــى البيئة المراد حمايتها منها مرة أخرى أو فى منطقة فاصلة (Barrier zone)بيـن البيئة التى بها وتلك التى أبيدت منها كذلك فعمق المنطقة الفاصلـــة (Barrier zone) يتوقف على مدى طيران (Flight range) هذا النوع .

كذلك تستعمل طريقة التعقيم هذه فى الوقت الذى تتعرض فيه للظـــروف الطبيعية الغير ملائمة فحشرة *Dacus dorsalis* تعرضت لإعصار شـــديد فـــى جوام ١٩٦٣ وإنتهزت وحدة وزارة الزراعة الأمريكية فـــى هـــاواى هـــذه الفرصة وأستعملت طريقة تعقيم الحشرة ونشرها فى البيئة ، بحيـــث كـــانت نسبة الحشرات المعقمة الى الطبيعية كبيرة مما أدى إلـــى خفـــض الكثافـــة العددية لها . هذا بالإضافة إلى أن إستخدام طريقة تعقيم الحشـــرات بفـــرض المكافحة تصلح فى حالة مكافحة آفة تكون فى بدء تكوينها ، وبهذا تعمل على منع إنتشارها فى بيئة جديدة أو لإبادة إصابات جديدة أو مبتدئة قبل أن تصـــل

كثافتها العددية إلى المستوى الذى يحدث عنده الضـــرر الإقتصـــادى وقبـــل الحاجة الملحة لمكافحتها ، فذبابة البحر الأبيض المتوســـط *Ceratitis Capitata* فى ولاية فلوريدا بالولايات المتحدة الأمريكية ، عنصرا مخيفا لإنتاج الموالـــح بها وكان من الضرورى لحماية هذا الإنتاج إستخدام المبيدات لإزالة إصابـــة مبتدئة فإذا عقمت بعضها ونشرت فى البيئة على مدى عدة أسابيع متتالية فـإن ذلك سيقضى على مجموعها .

و تكاليف و درجة نجاح طريقة التعقيم هذه تتوقف علـــى نسـبة الآفـــة المعقمة إلى الطبيعية وكلما كانت الكثافة العددية لـــها منخفضـــة مـــع قلـــة التكاليف المستخدمة فى تربيتها بالمعمل كلما ساعد ذلك على نجاح المكافحـــة بالتعقيم . أما عندما تكون الكثافة العددية للآفة المستوطنة عالية يكـــون مـــن الصعب تربيتها وتعقيمها ثم نشرها و لذا فإن خفض التعداد في هـــذه الحالـــة وبأى طريقة من طرق المكافحة الأخرى ثم يعقب ذلـــك إســـتعمال التعقيـــم سيؤدى حتما إلى مكافحة فعالة لها . فإستخدام مبيدات الآفات تكون فعالة جـدا فى حالة القضاء على عدد كبير من الآفة عندما تكون كثافتها العدديـــة فـــى البيئة مرتفعة ثم يقل هذا التأثير للمبيدات تدريجيا كلما إنخفض عدد الآفة فـــى البيئة وإستعمال المبيدات (التى تكون فعالة عندما تكون الكثافة العددية للآفـــة مرتفعة) مع طريقة الإبادة إستخدام طريقة التعقيم (التى تكون فعالة عندمـــا تكون الكثافة العددية للآفة منخفض) يؤدى إلى القضاء عليها .

و تتحدد مدى إمكانية إستعمال المكافحة بالتعقيم بعدة عوامـــل أهمـــها ، الحصول على الطريقة التى تساعد فى الحصول علي تعقيـــم الحشـــرة دون تأثيرها السيىء علي عملية تزاوج الذكور أو على درجة تنافسهم مع الذكـــور الطبيعية بالإضافة إلى إيجاد طريقة عملية للتربية بأعداد كبيرة ، هذا ويجـــب الحصول على معلومات كافية عن الكثافة العددية لـــها فـــى البيئـــة المـــراد مكافحتها وخاصة عندما تكون كثافتها العددية فى أدنى مستوى لها .

أما في حالة إرتفاع هذه الكثافة العددية في بيئتها فيفضل إيجـــاد طريقـــة عملية وإقتصادية لخفض الكثافة العددية وذلك قبل إستخدام طريقة التعقيم .

ومعرفة نسبة الزيادة في الكثافة العددية لها في كل جيل ومـــا إذا كـــانت هذه الزيادة خمسة أضعاف أو عشرة أضعاف تعتبر من الأهمية بمكان حيـــث أنها تمكن من معرفة العدد الواجب تربيته ونشرة لتكون النسبة بين الأفـــراد المعقمة إلى الطبيعية كبيرة .

وعند إستخدام طريقة التعقيم بغرض المكافحة لابد من حساب التكـــاليف اللازمة لخفض الكثافة العددية مضافا إليها تكاليف التربية والتعقيم و نشـــرها في البيئة فيجب أن تكون مناسبة مع تكاليف المكافحة بأى طريقة من طـــرق المكافحة الأخرى مضافا إليها الخسارة الناتجة من الضرر المترتب عنها .

أما اذا كان من المتعذر الإبادة التامة نتيجة إلى رجوع الإصابة بدخـــول الآفة إلى المنطقة ، فيجب أن تتناسب تكاليف إستمرار تغذية البيئة بـــالأفراد المعقمة مع تكاليف إستعمال أى طريقة من طرق المكافحة الأخرى مضافـــا إليها الخسارة الناتجة من الضرر للعائد .

وعموما يجب و أن يوضع فى الإعتبار أن الأفراد المعقمة التـــى تنشـــر فى البيئة بغرض المكافحة لا تسبب هى نفسها ضررا مباشراً أو غير مباشـــر للإنسان وفى هذه الحالة وعندما تزداد الكثافة العددية للافة إلى درجة عاليـــة جدا مع إرتفاع باهظ للتكاليف تستخدم طريقة التعقيم وفى بيئتها الأصلية .

وتختلف الطرق والقواعد اللازمة للتعقيم فى بيئتها الأصلية عنـــها عنـــد التعقيم بتربيتها بالمعمل ثم نشر الأفراد المعقمة فى البيئة بالرغم من أن كـــلا الطريقتين مؤداها إلى التعقيم بغرض المكافحة .

فيجب ألا يؤثر التعقيم على مقدرة الذكور المعقمة علـــى التنـــافس مـــع الذكور الطبيعية والتزواج مع الإناث الطبيعية فإن لم تتوافر درجـــة التنـــافس على التزاوج بدرجة كبيرة فإن هذه الطريقة لن تمتاز عن طريقـــة المكافحـــة باستخدام المبيدات إلا فى حالة تنافسها مع الأفراد الطبيعية فى الحصول علـــى الغذاء والمكان .

فإذا كانت الأفراد المعقمة لها نفس الكفاءة التنافسية للأفراد الطبيعيـــة أدى ذلك إلى خفض كفاءة الأفراد المعقمة على إنتاج الصغار علاوة علـــى أنـــها ستقلل من كفاءة تكاثر الأفراد الطبيعية أيضا . فمثلا لو فرض أن عقـم ٥٠% من كلا الجنسين فى مجموعة من الآفات وكانت هذه الأفراد المعقمة متنافسـة مع الأفراد الطبيعية فإن مقدرة التكاثر فى الأفراد الطبيعية ستنخفض بمعـــدل ٥٠% وإذا عقمت بنسبة ٩٠ % فإن الأفراد المعقمة ستنخفض بمعدل ٩٠% .

ويمكن إعتبار هذه الطريقة مزدوجة فى مفعولها وتأثيرها فتعتبر مكافحـة كيماوية وحيوية فى آن واحد : مكافحة كيمائية نتيجة لتأثير المعقم على الآفـة المعاملة ، أما المكافحة الحيوية فهى بتأثير الفرد المعقم على غيره.

وعندما تكون درجة العقم ٥٠% فإن هذه الطريقة يكون لها تأثير مضاعف عما إذا كان المبيد يحدث ٥٠% قتل . كذلك عندما تكون درجة العقم ٩٠% فإنها تعطى تأثير فعالا ٩ أضعاف تأثير المبيد الذى يحدث ٩٠% قتل .

وبالرغم من أن التعقيم يكون أكثر تأثيراً من المبيد إلا أن له نفس القيود (Limitaions) حيث تأثيرة بالنسبة للكثافة العددية وعلية فيمكن الإفتراض من ان كمية المعقم اللازمة لإحداث ٩٠% تعقيم فى ١٠٠ فرد هى نفسها فى ١,٠٠٠,٠٠٠ فرد بمعنى أن المعقم هنا يشابهه المبيد حيث يكون ذو تأثير فعال (بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة فى المجموع) عندما تكون الكثافة العددية لها مرتفعة على العكس يكون غير فعالة (بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة فى المجموع) عندما تكون الكثافة العددية لها منخفضة .

هذا بعكس ما يحدث بالنسبة لطريقة تربية الحشرة بالمعمل ثم تعقيمها ونشرها فى البيئة حيث تكون هذه الطريقة أكثر فاعلية عندما تكون الكثافة العددية منخفضة .

وحيث أن هاتين الطريقتين تختلفان فى فاعلياتهما متوقفا ذلك على الكثافة العددية فإنه يمكن استعمالهما كطريقة من طرق المكافحة المتكاملة (Integrated control) .

وعموما فإن طريقة التعقيم لها عدة مميزات من حيث تأثيرها على مقدرة التكاثر أهمها :

١. تقل درجة الكفاءة التناسلية فى البيئة لتتساوى مع طريقة إستعمال المبيد على نفس المستوى .
٢. تقل درجة الكفاءة التناسلية بدرجة أكبر وخاصة عندما تتنافس الحشرات الذكور المعقمة مع الطبيعية على التزاوج مع الإناث الطبيعية أو الإناث المعقمة مع الطبيعية وهذا التأثير يطلق علية التأثير المكافىء (Bonus effect) .
٣. تستطيع الأفراد المعقمة بنشاطها وحركتها أن تؤثر على الكفاءة التناسلية لأفراد خارج المساحة المعاملة أو قد يحدث العكس بأن تدخل أفراد غير معقمة من أماكن أخرى وعلية تتأثر بالأفراد المعقمة ويسمى هذا بالتأثير الفعال (Space effect) .

٤- وعندما تعيش الأفراد المعقمة مدة أطول فإنها تؤثـــر علـــى الكفـــاءة التناسلية لعدة أجيال متتالية ويعرف هذا التأثير بالتأثير الزمنـــى Time) effect) . وينعدم هذا التأثير الزمنى إذا كانت الأفراد المعاملـــة قصـــيرة العمر أو كانت ذات جيل واحد فى العام أو أنها تدخل فى فـــترة ســـكون وهى فى الطور الكامل .

وعموما يمكن القول بأن طريقة التعقيم باستخدام المعقمات الكيماويـــة قد أثبتت عدة مميزات عما لو عقمت بواسطة الإشعاع وذلك لأنة فى الحالـــة الأولى يمكن التعقيم والإبادة وهى فى بيئتها الأصلية الطبيعيـــة دون الحاجـــة الى تربيتها بالعمل بأعداد كبيرة ثم تعقيمها بإستخدام الإشعاع ثم نشرها هـــذا بالإضافة الى قلة التكاليف فى نفس الوقت الذى نجد فيه أن جرعة الإشـــعاع الفعالة قد تؤدى الى إحداث أضرار بها .

والأسس الواجب توافرها عند التطبيق العملى لإستخدام تقنيـــة الحشـــرة العقيمة (Sterile –Insecit –Technique) هو أن تكون الآفة المراد مكافحتها هـــى تلك التى تحتاج دائما إلى المكافحة الفعالة و يطلق عليها (Key pest) وهـــى التى تحدث ضررا إقتصاديا أو طبيا . هذا علاوة علـــى ضـــرورة المعرفـــة التامة بسلوك الآفة و بيولوجيتها والبيئة المفضلة لها وأوقات إرتفاع كثافتـــها العددية : المجموع (Population) أو إنخفاضها .

أما الطرق والأساليب المختلفة المتبعة فى التربية والتعقيم فلابد من أن تكون من السهولة بحيث يمكن التوسع فى التربية وبأعداد زائدة إذا لزم الأمر وبأقل التكاليف .

وعليه فمن أهم مميزات تقنية الحشـــرة المعقمـــة (S I T) أو طريقـــة المكافحة (Incompatible Insect Technique : ITT) وهى خاصة بالأفـــة المـــراد مكافحتها فقط أى ليس لها أى تأثير ضار علـــى أى مـــن مكونـــات البيئـــة الزراعية (Agroecosystm) ، حيث أن هذا النوع من المكافحة يتطلـــب تقنيـــة مرتفعة جدا ومعقدة سواء كانت فى الأجهزه أو الأشخاص القائمون بها ولـــذا تعتبر تقنية (SIT) وسيلة إستراتيجية لكل من المـــدى الطويـــل وخفـــض الكثافة العددية للآفة ذات الأعداد الكثيرة جدا حيـــث أنـــها لا تعتمـــد علـــى إعتبارات موسمية (Season-to-Season) أو محصولية (Crop-to-Crop) و التـــى تسود عند مكافحة الآفة على مستوى الحقل (Field level) .

أنماط العقم (Sterility Types) :

تعتبر معرفة نوع العقم (عدم المقدرة على إنتاج نسل أى أنتقال تأثيرها للأجيال التالية) وذلك بغرض تحديد الأثر التعقيمى .

وتختلف طرق إنتاج العقم بإختلاف الجنس فقد يكون العقم بكلا الجنسين أو بجنس واحد : ففى الذكور يكون من خلال الطفرات المميتة السائدة (Dominant lelhal mutatien) فى الخلايا التناسلية أو وقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) أو خمول الحيوانات المنوية (Sperm inactivation) ، أما بالإناث فتكون أيضا من خلال إنتاج طفرات مميتة سائدة بالخلايا التناسلية مع إنخفاض الكفاءة التناسلية .

كذلك فقد يحدث التعقيم فى كائن واحد بأكثر من طريقة فمعاملة الإناث تؤدى لإنتاج بيض تظهر فيه الطفرات المميتة السائده ثم يحدث توقف لإنتاج البيض .

١-الطفرات المميتة السائدة (Domimant lethal mutation) :

وهى أفضل أسباب العقم خاصة إذا ما استخدمت مع الذكور فهى عبارة عن تغيير أو تعديل أو كسر نووى ككسر بالكروموسوم أو فشل الكروموسوم فى الإلتحام أو لحدوث الإلتحام بمناطق الكسر تحدث فى إحدى الخلايا الجرثومية (الحيوان المنوى أو البويضة) والتى تتحد بخلية أخرى أثناء الإخصاب مما يؤدى لمنع أو وقف نمو ونضج الزيجوت مما يؤدى بدوره فى النهاية لموت الزيجوت فيتوقف إنتاج النسل فموت الجنين و الذي يرجع إلى عبور الكسر أو الإلتحام .

كما أنها لا تمنع الخلية المتأثرة أحيانا وتحولها إلى جاميط كما لا تمنع الجاميط من تكوين الزيجوت أي أن التعقيم لا يكون قاتل للخلايا المعاملة لكن مميت للزيجوت بعد تكوينة مما يوقف إنتاج النسل .

وتظهر الطفرات المميتة السائدة فى الفترة بين الإخصاب وحتى الطور الكامل ولكن عموما تؤدى لتوقف نمو الجنين قبل الفقس أى يحدث الموت قبل طور البلاستودرم وأثناء الإنقسامات التفلقية الأولى : الفعل المبكر (Prehatching effect : Early effect) أما الفعل المتأخر (Post hatch) حيث تظهر الطفرات فى مرحلة متأخرة .

وتزداد معدل الطفرات المميتة السائدة بزيادة تركيز المعقم حيث يلاحظ أيضا عدم تناسب معدل الطفرات مع زيادة التركيز حيث يأخذ خط التركيز (الطفرات) شكل مفلطح حتى يصل المتحنى لنقطة التشبع (Saturation point) وتمثل النقطة الواقعة قبل بداية التفلطح أفضل تركيز يعطي أعلى تطفر مميت سائد بأقل تركيز من المعقم .

ويلاحظ أيضا أن إرتفاع درجة الحرارة يزيد من معدل إنتاج الطفرات السائدة المميتة كما أن زيادة مدة تخزين الحيوانات المنوية فى القابلة المنوية يزيد من معدل إنتاج الطفرات المميتة السائدة .

ومن أمثلة المواد المعقمة المحدثة لخلل كروموسومى:

١-١-المواد المعقمة المؤكلة (Alkylating agents) :

وهى أكثر المواد المعقمة إنتشار أو فاعلية وتقسم تبعا لذلك إلى :

١-١-١-مركبات ذات مجموعة ألكيل واحدة : وحيدة التأثير (Mono functional effect)مثل الإثيلين أمين ويكون تأثيرها أقل من المحتوية على مجموعتين وأكثر بمعدل ٥٠- ١٠٠مرة

١-١-٢-مركبات ذات مجموعتين ألكيل : ثنائية التأثير(Bi functional effect) مثل المورزيد (Morzid) وتأثيرها يكون أكبر من المحتوية على مجموعة واحدة .

١-١-٣-مركبات ذات ثلاث مجموعات ألكيل : ثلاثية التأثير (Tri functional effect) مثل مركب تبيا (Tepa) ويكون تأثيرها أكبر من السابقة

١-١-٤-مركبات ذات أربع مجموعات ألكيل : رباعية التأثير (Tetra functional effect) مثل مركب (Aphamide)

١-١-٥-مركبات سداسية الألكيل : سداسية التأثير (Hexa fumctional) مثل مركب أفولات (Apholate)

١-٢-أشباة القلويات : الكالويدات (Alkaloids):

وهى مركبات قلوية أظهرت قدرة على إحداث كسر كروموسومى مثل:

- الكوليتشسين (Colchicine) و الذي يحدث إنقسام بالخلايا لتأثيره على الخيوط المغزلية للكروموسومات خاصة بالإناث عن الذكور
- مونوكروتالين (Monocrotaline)
- لاسيو كاربين (Lasiocarpine)

□ هيليوترين (Helio trine)

١-٣-البيروكسيدات (Peroxides) :

للبيروكسدات الهيدروجينة المقدرة على إحداث طفرات بالكائنـــات ولكـــن يمكن التغلب عليها بالإنزيمات بالمكان المعامل بها فتهدمها بسرعة ولكن لـــم تعرف مقدرتها على كسر الكروموسومات .

٢-وقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) :

أى وقف إنتاج حيوانات منوية تنقلها الذكور للإناث أثناء الجمـــاع حيـــث يمتد تأثير المعقم الكيماوى ليشمل الخلايا التناسلية بـــالخصيتين والمبيضيـــن وليس فقط على الحيوان المنوى أو البويضة البالغة حيث يوقف بدوره تكويـــن الحيوانات المنوية (Spermatogenesis) كتوقف تطوير ونمو الحيوانات المنويـــة بالجزء الأمامى للخصية أو موت موضعى : تنكرر (Necrosis) بطبقة الخلايـــا الطلائية الجرثومية وهو يظهر فى صورة نقص حجم الخصية والذى يصـــل إلى٣٣ % وهذه المنطقة أكثر تأثرا وحساسية لها تبعا لنوع الخلايا الجرثومية المتأثرة وكذلك على الجرعة حيث أن درجة حساسيتها للجرعة العالية والتـــى قد تؤدى لموتها مما يؤدى بدورة لخفض الكفاءة التناسلية (In fecundity) مـــع الإناث أو بتوقف الحيوانات المنوية البالغة (مع الذكـــور) فـــالمواد المؤلكلـــة وبعض مضادات الممثلات يتميز بمقدرتها علـــى قتـــل الخلايـــا الجرثوميـــة لتأثيرها على الحمض النورى (DNA) الشديد الحساسية .

٣-خمول الحيوانات المنوية (Sperm inactivation) :

حيث تتسم الحيوانات المنوية الخاملة بصفات خاصة فقد تكون

- عديمة الحركة أو متحركة لكن غير قـــادرة علـــى إخـــتراق جـــدار البويضة
- أو متحررة وقادرة على إختراق جدار البويضة ولكن تفشـــل نواتـــها فى الإتحاد بنواة البويضة وهذا يفيد جدا فى حالة الكائنات وحيدة الـــتزاوج (Monogamous) حيث تمتنع الأنثى عن التزاوج بعد التلقيح الأول .

ويقيم نشاط الحيوانات المنوية بإجراء دراســـة ســـيتولوجية ويكـــون مـــن العسير تحديد ما إذا كانت الذكور المعاملة ستنقل بحيواناتها المنوية طفـــرات

سائدة مميتة أو خاملة والتى تؤدى لعدم فقص البيض فغالبا مايحدث خمـــول للحيوانات المنوية بعد ظهور طفرات مميتة سائدة بها (فالخردل النيـتروجينى يؤدى لحيوانات منوية خاملة عند جرعات أعلى من تلك المســببة لطفـرات مميتة سائدة (كما بذكور البراكون) وعند معاملتها بعد ذلك بمركب الأفـولات ٠,٠١% أنتجت نسبة قليلة من الحيوانات المنوية الخاملة وعلية لا يجب رفع التركيز لأعلى من التركيز المسبب للعقم للحصول على حيوانـــات منويـــة خاملة .

ومن أمثلة هذه المعقمات الكيماوية المؤدية لخمول بالحيوانـــات المنويـــة مركب تيبا (Tepa) ومما سبق نستنتج أن بعض المعقمات الثابتة تحدث :

١. تلف كروموسومى فيظهر حالات لطفرات مميتة سائدة
٢. تقتل الخلايا الجرثومية فيتوقف إنتاجها
٣. توقف نشاطها فتصبح خاملة .

وبعض المعقمات تنتج هذه التأثيرات أو بعضها تبعـــا للجرعـــة والكـــائن المعرض :

- ففى الأنواع وحيدة الـــتزاوج (Monogamous) وفيـــها يتســـاوى زواج الإناث بالذكور العقيمة منتجة حيوانات خاملة والتى بتزاوجـــها بـــأخرى تعطي طفرات مميتة سائدة وهو ما يعتمد على كفاية إنتقـــال الحيوانـــات المنوية من الذكور للإناث حيث تكون كافية لدرجـــة منـــع الأنثـــى مـــن التزاوج فى المستقبل .
- أما فى الأنواع محدودة التزاوج (Oligogamous) وفيها تكون عمليـــة التلقيح كافية لمنع تزاوج الأنثى مرة ثانية بصرف النظر عـــن إنتقـــال أو عدم إنتقال الحيوانات المنوية من الذكر للأنثى وهو ما يصلح فـــى حالـــة توقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) يليها خمول الحيوانات المنويـــة أما بالطفرات المميتة فهى الأصلح .
- أما الأنواع عديدة التزاوج (Polygamous) فتلزم للذكور المعقمـــة أن تنتقل حيوانتها المنوية ذات الطفرات المميتة السائدة حتى تكون لها قـــدرة تنافسية مع الحيوانات المنوية بالأفراد الطبيعية .

ويجب أن :

- يحتوى الذكر المعقم على كمية وفيرة من الحيوانات المنوية أو طلائـــع المنى عند تعرضه للمعقم حتى يتمكن من منافســـة الحيوانـــات المنويـــة

للأفراد الطبيعية خلال مرات التزاوج المحتملة فبعد إفراغها لمخزونـــــها المنوى بمرات تزاوج قليلة فأنها ستصبح عديمة الحيوانـــات المنويـــة : توقف إنتاجها (Aspermia) تنعدم المنافسة وتضعف كفاءة المعقم خاصـــة مع الكائنات عديدة التزاوج .

- كما يحب والايؤثر التعقيم على نشاط وحيوية الكائن أو طول أو قصـو فترة حياتة أو المنافسة الجنسية أو سلوك التزاوج .

٤-عدم القدرة على إنتاج البيض (Infecundity) :

تنظم القدرة على إنتاج البيض بعوامل هرمونية ووراثية وبيئية وكيميائية وتعتبر المعقمات المؤلكلة أهم المعقمات القادرة على إحـــداث أى مـــن هـــذه التأثيرات :

- المعاملات التى تسبب موت الخلايا الجرثومية وتمنعها من الإنقســـام والتطور .
- الظروف التى تمنع إنقسام كروسومات الخلايا المغذية المسؤولة عـــن ترسيب المح .
- خلل العوامل الوراثية أو الهرمونية أو الكيميائيـــة فتوقـــف عمليـــات التكوين المحى .
- اعتماد إنتاج البيض على تميزها من أمهات البيض : الأووجونيا (Oogonia) وعلى دور الخلايا المغذية .

وعلية فأى ضرر كيميائى يعرض أمهات البيض لأضرار جسيمة بمنـــع أو بخفض الإنتاج التناسلى بعد تمام تميز الخلايا ووصولها لمرحلـــة متقدمـــة من النمو .

ومعظم المواد المؤلكلة تمنع نمو البيض وقد وجد أن الأفـــولات يمنـــع نمو المبايض كما تؤثر التيبا والميتيبا تاثيراً ملموســـا علـــى عـــدد البيـــض خاصة مركب التيبا يليه مركب الميتيبا يليه الثيوتيبـــا وزيـــادة التركـــيز أدى لإنخفاض عدد البيض ونسبة الفقس ومعدل إنتاجيتة بمبايض الأنثى .

وتحدث المعقمات المؤلكلة إنخفاض في الكفاءة التناسلية لتعرض أمـــهات البيض لأضرار جسيمة حيث أدت المعقمات المسببة للطفرات لموت الخلايـــا أو منع إنقسامها الخلوى أو موت الخلايا الأمية : أمـــهات المنـــى : خلايـــا

الإسبرماتوجونيا: فتوقف الإنتاج - وبمعظم أنواع اليرقـــات توجـد الخلايـا الجرثومية فقط حيث تموت بالمعقمات و بالتالى تمنع تكوين الجاميطات .

ويؤدى إطلاق الجنسين معا (الذكور و الإناث المعقمـة) إلـى تطبيـق ناجح يؤدى لعملية تعقيم ناجحة بينما يؤدى إطلاق الإناث المعقمة فقـط إلـى خفض كثافة المجموع وذلك بقدرة أكبر عما لو أطلقت الذكور بمفردها .

ولوحظ أنه بتعريض بعوض الإيدس *Aedes agypti* فى بيئة تحتوى علـى ١٥ جزء فى المليون من الأفولات ليرقات عمر يومين حتى التعـذر ظـهر إنقسام الخلايا الجرثومية وتحلل الخلايا الحويصلية وكان الأثر أكثر من حيث الضرر بالمنطقة الجرثومية مع نقـص حجـم المبـايض وتحلـل الخلايـا الجرثومية.

أما مضادات التمثيل فيحدث هجوم لكروموسومات الخلايا المغذيـة مثـل مضاد فعل حمض الفوليك (Folic acid antagonist) فتوقف نشـاط إنزيمـات حمض الفوليك اللازمة لتخليق الأحماض النووية ممـا يـؤدى لإضطـراب الإنقسام الخلوى أو منع تضاعف النووى (DNA) فى أنوية الخلايا المغذيـة فيتأخر ترسيب المح ، كذلك لوحظ أن مبيد الددت (DDT) والكولتشيسـين مضافا للغذاء يخفض الكثافة التناسلية للذباب مع الجرعـات تحـت المميتـة بجانب أن السيولين (Cyolane) أدى لإنخفاض أعداد البويضـات بالأنـابيب المبيضية .

التركيب الكيماوي للمعقمات الكيماوية

ينصب دراسة التركيب الكيماوي للمعقمـات الكيماويـة علـى معرفـة التفاعلات البيوكيمائية وعلاقتها بحدوث التأثير التعقيمى لمثل هذه المعقمات وحيث أن معظم هذه الكيماويات تستخدم فى علاج مرض السرطان فقد لجـأ الباحثون إلى هذه الدراسة علهم يوفقون إلـى معرفـة فعـل أو ميكانيكيـة (Mode : Mechanism of Action) هذه المركبات التى مـازال تأثيرهـا غـير معروف بالضبط .

فالمعقم الكيماوي الناجح هو الذى يظهر مدى متسع بين الجرعات التـى تحدث العقم وتلك التى تحدث تغيراً واضحا فى السلوك أو الموت . ولتقديـر ذلك إستخدمت النسبة بين الجرعة : $LD_{99.99}$ / $LD_{0.01}$ حيـث أن قيمـة الجرعة المميتة (LD) هى الجرعات المميتة لنسبة الآفات التى حـدث بـها

التأثير بينما قيمة (E D) هي الجرعات المؤثرة بالتعقيم : Sterıtizing Doses) (SD فالمؤشر الأول قد يكون مضلل (Misleading) مع بعض المعقمات الكيماوية مثل مركب أفولات (Apholate) حيث نجد أن صفة عدم الخصوبة تزداد ببطيء بزيادة الجرعة المعطاه بينما في البعض الأخر من المعقملت ، مثل مركب التيبا (Tepa) يزداد التأثير بدرجة ملحوظة جدا في حين أن المؤشر الثاني (E.D) يشير إلى حد الأمان (Safety margin) .

ويؤثر المعقم الكيماوي بعده طرق ، أهمها أنة يؤدى إلى فشل الكائن في إنتاج البويضة أو الحيوان المنوى وقد يؤدى إلى موت البويضة أو الحيوان المنوى بعد أن يتكون .

وقد يعمل المعقم الكيماوي على إتلاف مادة الكروماتين في الحيوان المنوى والبويضة بدرجة شديدة فبالرغم من أنها تظل حية ويظل الحيوان المنوى محتفظا بكامل حركتة فإن الزيجوت إذا تكون لا يكمل نموه إلى الطور البالغ .

وفي حدود الخلية فإن المعقمات الكيماوية تؤدى إلى حدوث الطفرات وتعمل على تغيرات دائمة في الكروموسومات وتتداخل هذه المركبات مع بعض العمليات الخاصة بالإنقسام الخلوى .

هذا بالإضافة إلى تأثيرات غير متخصصة من حيث تقصير فترة حياة الكائن الكامل كما أن المعقمات الكيماوية تعمل على تلف الأنسجة الليمفاوية والأعضاء التي تحتوى على خلايا سريعة الإنقسام .

وقد تحدث المعقمات الكيماوية عدم خصوبة أو العقم (Infertility) في أى من الجنسين فيحدث إخفاق النبت الصغير(سواء في البنات أو الحيوان) في الوصول إلى طور النضج فإذا كان وراثى المنشأ أو الأصل فإن الموت المبكر لمثل هذا النبت يكون مرجعة إلى علمل مميت (غالبا ما تكون طفرة في جين واحد) .

وقد تفقد أنسجة الغدد التناسلية (Gonads) دون أن يحدث أى تأثير على صحة وعمر الكائن الحي حتى ولو حطمت المادة السامة كل الخلايا التناسلية دون التأثير الضار على الخلايا والأنسجة الجسمية حيث أن نظام وتطور الخلايا التناسلية يتوقف على العمل والسلوك الطبيعي للخلايا والأنسجة الجسمية وعلية فإنة يجب أن نميز بين التأثير الفسيولوجي للكائن الحي والتأثير السام الوراثى الناتج عن المواد السامة فمثلا الجرعات التحت مميتة

للمبيدات الحشرية تعمل على خفض المقدرة التناسلية نتيجة لخفض شهية الكائن الحى أو خفض إستخدام الغذاء وبالتالى تؤدى إلى موت الجنين .

هذا بالإضافة إلى كثير من المواد السامة قد تعمل على عدم التوزان الهرمونى فى الطيور والثدييات . كذلك قد يرجع عدم الخصوبة إلى تغير فى السلوك التزاوجى كما يحدث مع صرصار الغيط (Cricket) حيث وجد أن أى تركيز قليل من المبيدات فى البيئة يعمل على تغير فى سلوك الذكور و هو ما يؤدى بدورة إلى كرههم لإناثهم .

المعقمات الكيماوية مجموعة من المركبات الكيماوية المعقمة تستخدم بتركيز غير قاتل لتعقيم الإناث كيمائيا لها نفس تأثير الإشعاع على خفض أو إيقاف القدرة التناسلية للكائن لكنها فى الحقيقة تتميز عنه بالعديد من الصفات التى يمكن إيجازها فى إنخفاض التكلفة الإقتصادية مع سهولة عمليتى الإستخدام و التطبيق الميدانى لها مع عدم تأثيرها على المنافسة التزاوجية فى الغالبية العظمى للحالات وأيضا عدم تأثيرها على الخلايا الجسمية مما يؤدى للقتل أو خفض فى فترة الحياة .

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد الأخذ فى الإعتبار تميز المعقمات بتفردها بميزة تعد غاية فى الأهمية عن عملية الإشعاع الطبيعى [سواء بتعرض الإناث لأشعة رونتجين (Ronntgin) والمؤدية لوضع بيض ميت نتيجة حدوث طفرات كما بذبابة الدروسفولا أو ذكور معقمة تتزواج طبيعيا مع الإناث العادية خاصة والتى لا تتزواج إلا مرة واحدة وبذا تضع بيض غير مخصب حيث تقل قدرة الذكور المعقمة على التنافس مع الذكور العادية أو باستخدام أشعة اكس (X-ray) أوشعة جاجا (Gamma ray) فى ذبابة البريمة] وهى إجراء عملية التعقيم فى البيئة الأصلية للكائن المستهدف Target) organism) فلا تكون هناك حاجة لأن تربى أعداد كبيرة من الكائن المستهدف كما هو الحال في عملية التعقيم بالإشعاع وهو ما يعد مكلف جدا من الناحية الإقتصادية خاصة لدول العالم الثالث والتى فى أمس الحاجة لإجراء مثل هذه الدراسات و بجانب ذلك تتفرد أيضا المعقمات الكيماوية بصفة هامة وهى أن هذه المركبات يمكنها تعقيم الذكور أو الإناث أو كليهما معا وقد يكون تأثيرها دائما أو مؤقتا مباشراً أو بعد فترة من الوقت . في حين أن إستخدام الإشعاع الطبيعى (أشعة إكس أو جاما) والذى يرفع نسبة الوفاة ويؤثر على نشاط

الكائن مما يستدعى معه البحث عن ضرورة جدوة لإدائها بحيث لا تؤثر على الحيوية الجنسية للذكور كذلك دراسة نسبه الأطور أو الأعمار للتعوض ليقل الضرر الناجم كما يستلزم استخدامها و كما سبق إلي أجهزة معقدة لتعقيم الكائنات المعرضة وضرورة تربيتها بأعداد كبيرة مما يرفع التكاليف حيث يتم التغلب على ذلك بإستخدام مبيد كيماوى على العشائر في الطبيعة لخفض تعدادها و بالتالي تقل الأعداد المرباة المعقمة من الذكور الواجب نشرها وهو ما حدث مع ذبابة البريمة (حيث تضع الأنثي حوالى ٢٠٠- ٣٠٠ بيضه على جلد البقر والخراف والماعز بأماكن الجروح فتفقس ليرقات تأكل لحمها و تسبب إفراز دموى يجذب ذباب أخر من نفس النوع ليضع بيضه وبعد خمسة أيام يتم نمو اليرقات فى الجروح نفسها وتقع على الأرض لتتعذر ويخرج منها الحشرة الكاملة بعد ٨ يوم لتعيش أسبوعين لثلاثه تتغذى على رحيق الأزهار وحبوب اللقاح ثم تتزواج مرة أخرى وعمرها ٣ يوم (فلوريدا عام ١٩٥٩).

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد الإشارة إلى أنه بجانب تأثير المعقمات على عملية التعقيم الجنسي فتمتنع أو تؤخر التكاثر مما يعوق التناسل فنجد أن لبعض أفرادها القدرة على تكوين الطفرات بالكائن المعوض المستهدف فهى مواد مطفرة (Mutagens) لها خاصية إحداث الطفرات (mutagenic) بصورة تغير فى التركيب الجينى للخلايا الجرثومية وتستمر من جيل الأباء للأبناء وربما يعزي تأثيرها المعقم (Sterilizing action) إلى :

- **تخريب الكروموسومات Chromosomes damage :**

والتى تؤدى بدورها إلى طفرات دائمة قاتلة (Dominat Lethal Mutations) فى السائل المنوى للذكور (Semen) أو فى البويضات الناضجة للإناث أى الفشل فى إنتاج البويضة أو الحيوان المنوى كمضادات التمثيل فتكون أو تنتج طفرات سائدة متعددة قاتلة أو تؤذى المادة الوراثية بالحيوان المنوى أوالبويضة فلا يتمكن الجنين من إتمام تطورة وتفضل كمعقمات فى عمليات المكافحة حيث تتمكن الذكور من المنافسة مع الذكور العادية على الإناث فتقل الحيوانات المنوية المتحركة (Sperms) بحاصلة إسبرمات الأنثي فلا تستمر الأنثي في البحث عن ذكور أخري لتنقل لها الإسبرمات المتحركة إلا أن هناك بعض الأنواع تكتفى فيها الأنثى بالحصول على سائل منوى وإسبرمات غير متحركة و يعتقد أن تأثيرها يكون من خلال تفاعلها مع كروموسومات

الخلية بالهجوم على مراكز نشاط أو مجموعات فعالة على جزيء الحمض النووي (كمضادات البيورينات والبريميدنات و التي تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضروري لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل وغالبيتها مركبات كيميائية معقمة للإناث فقط (عكس التعقيم الطبيعي فيكون للذكور غالبا). بينما لم يثبت ذلك على المركبات المؤلكلة (في حين تحدث مشتقات الإزيريدين أثرها على الأجهزة التناسلية كخفض نمو حجم المبايض أو نقص حجم المبيض بالإناث وضعف الذكور)

- تلاشي (perishing)للخلايا في مراحل قبل (Premeiotic stages) أو (aspermia) أي قتل الحيوان المنوي أو البويضة بعد تكونها .
- خمول (عدم نشاط) للحيوان المنوي (Inactivating sperm)
- فقدان الإناث المقدرة على وضع البيض تحت تأثير المعقم كمادة سامة
- عند نفاذ وتخلل جزئيات المعقم خلال أنسجة الجسم ربما تؤدى لتخريب الخلايا الجسمية (somatic) التي تؤدى لنهاية الكائن المعرض وهذه الظاهرة غير مرغوبة في عملية التعقيم بالمعقمات الكيماوية لأن نجاح عملية التعقيم يعتمد في المقام الأول على الأفراد المعقمة وخاصة الذكور في إكمالها لدورها بحيواناتها المنوية الخصبة في المجموع الطبيعي .فهناك خاصية غاية الأهمية وهي أن التأكد من نجاح الذكور المعقمة في التعقيم الميداني (الفعلي) لأفراد المجموع الطبيعي يكون في مقدرتها على تكرار عملية التزواج مع الإناث Multifold mating) (وهو ما لايستحب حدوثة مع الذكور الخصبة (Fertitle) وعند تلقيح إناث خصبة مع ذكور معقمة فإن ذلك يؤدى لوضع بيض غير مخصب (non-viable) يؤدى بدوره إلى إنخفاض حاد في مجموع الجيل التالي ويتمعظم هذا التأثير (يصل أقصاه) عندما تكون نسبة الذكور المعقمة : نسبة الذكور الخصبة : الإناث في المحموع هي (١:١:٣) أو (١:١:٥) أو (١:١:١٠) وهو ما يمكن التوصل إليه بإطلاق ذكور معقمة معمليا إلى الطبيعية أو معاملة المجموع الطبيعي في البيئة بالمعقمات ؛ خاصة إذا ما سبق ذلك المعاملة بمركب سام أو جاذب جنسي (Sexual attracting) وذلك بغرض الحد من كبر المجموع المستهدف .

• ويجب الأخذ في الإعتبار بأن أغلب المواد المعقمة الكيمائية مركبات عالية السمية كما أن لـــها فعـــل مطفـــر (Mutagenic) وفعـــل مشـــوة (Teatogenic) وفعل مسرطن (Cancenogenic) .

وتوجد عدة محاولات لتقسيم المعقمات الكيماوية فمنها ما يحاول تقسيمها على أساس الصفات الوراثية ويستدعى ذلك معرفة تامة لخطـــوات حيويـــة عديدة خلال تكوين الخلايا الجنسية أو عند قيامها بوظائفها المختلفـــة حيـــث توجد عدة خطوات إبتداء من إنقسام الخلية حتى تصبح الحيوانات المنويـــة أو البويضات تامة النضج وكذلك عند تكوين الزيجـــوت فيســـتلزم عديـــد مـــن الخطوات الهامة حتى تمام النضج الجنسي سواء فى الذكور أو الإناث.

١. المعقمات المؤلكلة (Alkylating chemosterilants) :

يرجع إستخدام المواد المؤلكلة الفعالة في عمليات المكافحـــة إلـــى عـــام ١٩٢٩ عندما نشر Patent فى كل من ألمانيا وإنجلترا يفيد بأن بعض إســـترات حـــامض الفوســـفوريك مثـــل : بـــس (٢-كلـــــورو إيثيـــــل) ســـــلفيت bis (2- chloroethyl) sulfite لها تأثير سام على سوسة الحبوب وحلم العنكبـــوت كما وجد Harris و Zukel ١٩٥٤ مركب ينتمى إلى نفس السلسلة الســـابقة وهو : (بارا-ترت-بيوتيل فينوكسي) أيسو بروبيل -٢-كلورو إيثيل سلفيت [(p- tert- butylphenoxy) isopropyl – 2- chloroethyl sulfite] والذى أمكن تصنيعـــة تحت أسم آراميت (Aramite) وكان له تأثير فعال على الحلم . وقـــد ســـبق هذان العالمان أخر يدعى Lehman ١٩٥٢ والذى أثبت أن لهذا المركب تأثير في إحداثه السرطان في الفئران و تكوين ورم كبدي (Hepatomas) عند خلطه فى غذاء هذا الحيوان . هذا علاوة على أنة فى ســـنة ١٩٥٩ ، ســـنة ١٩٦٠ أشارا Fahmy and Fahmy إلى وجود مركب مشابة لصفـــات ونشـــاط مركـــب آراميت (Aramite) وله تأثير فعال على المادة الوراثية و هو كلـــورو إيثيـــل ميثان سلفونات (Chloro ethyl methane sulfonate) و أن له تأثير مسرطن قـــوى على الخلايا التناسلية المذكرة لحشرة ذبابة الدروسفولا *Drosophila melanogster* نتيجة لإحتمال تحوله داخل الخلايا الحيـــة إلـــى مركـــب S-2-Chloroethyl) cysteine) .

وقد زادت رغبة العلماء فى دراسة خصائص المواد المؤلكلة الكيماويـــة وإستعمالها فى عمليات المكافحة وخاصة تلك المواد التى تتبع إيمينات البولـــي أيثيلين (Poly ethelene imines) مثل مركبات :

- التيبا : تراي إيثيلين فوسفوراميد (Tri ethylene Phosphoramide : Tepa)
- و الثيو -تيبا : ثيو فوسفوراميد (Thio phosphoramide :Thio- tepa) و اللذين أثبتا كفاءتهما على الباعوض
- بالإضافة إلى المركب تراي إيثيلين ميلاميـن Tri ethylene melamine) (TEM الذى أثبت تأثيره على عدد كبير من الأفات المختلفـة مـن الناحيـة التقسيمية .

وكان من حسن حظ البشرية تأخير إنتاج مثل تلك المواد لإستعمالها فـــى تعقيم الحشرات بغرض المكافحة نتيجة لخطورتها الشديدة على كل من يقـــوم بتداولها والصحة العامة بالرغم من أنة قد حان الوقت الـــذى تجمعـت فيـة معلومات كثيرة جدا عن ميكانيكية عمل هذه المواد سواء أكـــان كيميائيـا أو بيولوجيا .

وقد استخدم هذا التطور فى إستعمال هذه المركبات الكيماوية فـــى عــلاج مرض السرطان . أما هؤلاء الافراد الملمين بكيفية الإستخدام الآمـــن لـهذه المركبات فقد أصدروا تحذيرات فى ذلك الوقت لسوء إستخدام هذه المواد فـى مكافحة الآفات نتيجة لتأثيرها الوراثى الضار والذى قد ينعكس على البشرية.

تعرف الألكلة بأنها إحلال ذرة الأيدروجين فى الجزيىء بمجموعـة ألكيـل والمركبات التى لها المقدرة على هذا الإحلال تختلف كثيرا فـــى تركيبـها و لكن الصفة الكيماوية الوحيدة المشتركة بينها والتى تجمع بيـن أفـراد هـذا النوع من المواد هى مقدرتها على الإتصال بمراكز غنية فى الإلكترونات .

فالمواد المؤلكلة مواد محبة للإلكترونات (Electrophiles) تحمـل شـحنة موجبة و تبحث عن المواد النيوكليوفيلية وهى مركبات قطبية تحمـل شـحنة سالبة تعطى زوج من الإلكترونات إلي الجزيىء العضوى لتتفاعل معـها أى أنها تتقبل زوج من الإليكتروتات من الكربون فى التفاعل العضوى وتسـمى هذه الغملية بـالإحلال النيوكليوفيلـي (Nuclpophilic substitution) أي أنـها مركبات كيميائية يمكنها أضافة مجموعه ألكيل بإستبدال الهيدوجين أو بـدون استبدالة فى المادة الوراثية الأساسية وهى ذات فعل قوى في أحداث تغـيرات بإنقسام الخلايا أو تسمم النواة بالأنسجة حيث يوجد نمو سريع وتطلق عليـها

(Radio mimtic compounds) حيث يماثل تأثيرها الاشـــعاع ومنـــها مســتقات الإزيريدين (تيبا - ميتبا - أفولات - ثيوميتا - ترتيامين) ومركبات أخرى تتبع مجاميع أخرى كالكلورومبيوسيل (Chlorombucil) حيث تقـــوم أفـــراد هـــذه المجموعة من المعقمات بالألكلة غير العكسية (Irreversible alkylating) مـــن خلال إحلال مجموعة ألكيل (Alkyl group) محل ذرة هيدروجيـــن بمركـــز محب للنواة (Nucleophilic) من خلال تفاعل إستبدالى محب للنواة اى ألكلـــة الأهداف المحبة للنواة وهو ما يعزي إلي مقدرتها على التفاعل مع المراكـــز الغنية بالكثافة الإلكترونية (اى تستقبل زوج إلكترونات من الكربـــون أثنـــاء التفاعل) فتمنع بذلك إمكانية إستخدام هذه المركبات الحيوية مرة أخري مـــن قبل الكائن الحى المستهدف وتحدث عملية الألكلـــة لحمـــض الديزوكسى نيوكليك (DNA) وحمض الريبوينوكليك (RNA) كذلك عديد من البروتينـــات الحيوية حيث تفيد التقارير بأن عملية الاكلة التى تحدث داخل الخلايـــا أنمـــا تحدث بنفس القدر (على أساس الوزن) فى الأحمـــاض النوويـــة RNA &) DNA) والبروتين وحيث أن الوزن الجزىء للأحماض النوويـــة كبـــير عـــن البرتين ، فإن عملية أكلة الجزيىء تكون مرتفعة جدا فى الأحماض النوويـــة كما أن أكلة بروتين الكائنات الحية بواسطة المواد المؤلكلة تعتبر منخفضـــة جدا إلا إذا حدث اختيار أو تفاضل من المواد المؤلكلة لبعض المواقع الفعالـــة فى البروتينات مثل مجموعة الثيول (Thiol) فى الجلوتـــاثيون (Glutation) والتى تهاجم وتؤلكل بواسطة مركب ميليران (Myleran) أو الخردل الكـــبريتى

وترجع عدم خصوبة الإناث المعاملة بمثل هذه المركبات إلى عملية ألكلـــة الهدف فتمنع إستخدامه أو دخوله فى عملية التكاثر حيـــث تختلـــف المـــواد المؤكلة عن بعضها البعض من حيث تأثيرها على الأهداف المتبانيـــة إلا أن جميعها تشترك فى تأثير بيولوجى واحد .

ويجب أن تكون الجرعة من المادة المؤكلة كافية او حتى تبقى الجزئيـــات الهامة حيويا فى تلامس لها كالخلايا الجنسية حتى تؤدى الى العقم فالجرعـــات المعقمة من المواد المؤلكلة تلعب دورها على الكروموســـومات والإضـــرار بجزئيات حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) عند هدف أو أكثر .

والمعقمات من هذا النوع تملك نوعين من التـــأثير : المعـــدى واللامـــس (Stomach and contact action) وغالبا ما يكون التعقيم فيها للذكور مؤدية فـــى

النهاية الى تغيرات كروموسومية (Chromosomic aberrations) في صورة كسر للكروموسومات فى الخلايا الجنسية الذكرية وهو ما يؤدى بدوره لفناء الزيحوت (Zygote perishing) المتكون كنتيجة للإخصاب أو لعدم فقص البيض الموضوع بالإناث . وأغلب أفراد المعقمات من هذا النوع هي مشتقات للإيثيلين إيمين (elhylene imine) والتى حلقتها تعد كحامل للنشاط المعقم وتشمل المركبات التى تؤدى لخفض النشاط الجنسي للذكور وفى نفس الوقت الحيوية وهى مواد عالية السمية للبشر والحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded animals) ولها أيضا فعل مطفر ومشوة ومسرطن و في كثير من الحالات أدت فى نفس الوقت إلى تعقيم الثدييات والحلم (Mites) .

وغالبا ماتقسم المركبات المؤلكلة إلى:

١-١-مركبات أزيريدينية (Aziridines) :

وأهم المركبات المؤكلة البيولوجية هى المركبات المشتقة من الأزيريدين وتنقسم الى قسمين تبعا لإمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر الموجود على ذرة النيتروجين فأما أن تكون أزيريدينات قاعدية أو متعادلة وليس هناك حدا فاصلا بين هاتين المجموعتين ولكن العامل المهم الذى يحدد إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر وعلية قاعدية أو تعادل المركب هو طبيعة الإستبدال فى المجموعة (R_1) و بمعنى أخر فان المواد المؤكلة هى مركبات كيماوية لها القدرة على استبدال ذرة الايدروجين مركب بيولوجى هام بمجموعة ألكيل (CH_3) أى ادخال مجموعة الاكيل فى الجزىء البيولوجى .

وعموما فإن الإستبدالات التى تعمل علي إعطاء أو ترك الإلكترون الحر، مثل مجموعة الألكيل تزيد من قاعدية النتروجين ومثل هذه المركبات من الازيريدين تكون غير نشطة كمعقمات أما تلك الإستبدالات التى تعمل على جذب الإلكترون فإنها تؤدى إلى خفض قاعدية المركب وتكون نشطة كمعقمات ومعظم المعقمات الكيماوية الفعالة تنتمى الى المجموعة الأخيرة .

ومركبات الأزيريدين مركبات تحتوى على نيتروجين فى حلقة ثلاثية غير متجانسة وكما سبق فإن زوج الإلكترونات الحرة الموجودة على ذرة النيتروجين فى هذه الحلقة هو المسئول عن قاعدية المركب وما يتبعة من قدرة تفاعلات مع المركبات المحبة للنواة (مركبات نووية) وتعتبر حلقة

الأزيريدين الثلاثية ذات تركيب (Highly Strained) ومنخفضة في الثبات الحرارى مما يؤدى إلى تكوين تفاعل أيونى وسطى بسهولة :

فالسهولة التى تكتسب بها ذرة النيتروجين بروتون ، والسهولة التى تفتح بها حلقة الأزيريدين والتفاعلات مع ذرة الكربونيوم كلها تتوقف على الإستبدال فى هذه الحلقة . وجدير بالذكر فإن أى ذرة من ذرات الهيدروجين الخمسة يمكن أن تستبدل وتأثير هذا الإستبدال يمكن التنبا به بسهولة إذا أخذنا فى الإعتبار المستبدل وطبيعتة إذا كان الإستبدال فى أكثر من ذرة هيدورجين أصبح التنبأ صعب فغالبا يكون التنبأ الفعلى والمؤكد هو واحدا فقط لذا ستقتصر المناقشة على إستبدال ذرة هيدروجين واحدة .

وقد يكون الإستبدال على ذرة الكربون أو النيتروجين وحيث أن ذرتى الكربون فى حلقة الأزيريدين متوازنة فيوجد إحتمالان للإستبدال الغير متوازن .

فالإستبدال على ذرة النيتروجين قد يعمل على زيادة أو نقص فى إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحرة كما سبق وهكذا يتحكم فى معدل تفاعل الخطوة الأولى(I) . أما الإستبدال الأساسي على ذرة الكربون فيعمل على زيادة أو نقص الكثافة الإلكترونية (Electron density) على ذرة الكربون وبالتالى تعمل على زيادة أو نقص التفاعلات فى أيون الكربونيوم (Carbonium ion : II) وخاصة إذا أتصل المستبدل (Substituent) على ذرة كربون ناقصة الالكترونية (Carbon electron deficient) وطالما حدث الإستبدال على ذرة الكربون الموجودة فى حلقة الأزيريدين (III) أصبحت ذرتا الكربون غير متوزانة ويتكون أيونان من الكوبونيوم المتشابة (Isomeric Carbonium ion : IV & V) .

أيضا وجد أن الإستبدال على ذرة الكربون فى حلقة الأزيريدين له أهمية مثلة فى ذلك مثل الإستبدال على ذرة النيتروجين فبالرغم من أن الإستبدال على ذرة الكربون لا يؤثر تأثيراً مباشراً على قاعدية مركب الأزيريدين إلا أنه يؤثر تأثيراً فعالاً على التفاعلات التى تعمل على كسر أو فتح حلقة الأزيريدين وبالتالى على نشاط عملية الألكلة وعلية يقلل من فاعلية المركب كمعقم كيماوى بمعنى أخر فإن أى إستبدال على ذرات الكربون فى حلقة الأزيريدين للمعقمات الكيماوية تقلل من نشاطها كمعقم كيماوى (ولم يؤخذ فى الإعتبار ما إذا كانت مثل هذه المركبات لها تأثير سمى أو خواص إبادية)

وليس هناك علاقة بين سمية مركبات الأزيريدين وفاعليتها كمعقـم كيمـاوى فيفضل استعمال المركب عديم السمية وفاعليتة كمعقم متوسطة عن مركـب ذو فاعلية شديدة وفى نفس الوقت تكون لة سمية مرتفعة جدا فمثـلا مركـب ميتيبا (Metepa) الذى يعتبر ذو فاعلية أقل من مركب التيبا (Tepa)إلا أنــة يعتبر معقعم كيماوى له قيمة فى التعقيم وذلك لأنة أقل سمية وأكثر ثباتا مـن المركب الثانى : تيبا (Tepa) .

هذا وقد وجد أن الاستبدال الميثيلى (إدخال مجموعة ميثيل) فـى حلقـة الأزيريدين يقلل من فاعلية المركب . ولا تؤثر مجموعة ميثيل واحـدة فـى فاعلية مركب شديد التاثير مثل مركب التيبا (Tepa) بـل أن مجموعتيـن أو ثلاثة مجموعات متبايل هى التى تؤدى الى جعل المركبـات فعالـة بدرجـة محددة أو عديمة الفاعلية والمركبات التالية تبين هذا التاثير :

مركبات نشطة	مركبات محدودة او عديمة التاثير
$O=P-[N(CH_2)(CH_2)]_3$	$O=P-[N(C(CH_3)_2)(CH_2)]_3$
$O=P-[N(CH-CH_3)(CH_2)]_3$	$O=P-[N(CH-CH_3)(CH-CH_3)]_3$
	$O=P-[N(C(CH_3)_2)(CH-CH_3)]_3$

كذلك فقد وجد أن كهربية الذرة المركزية التي تتصل بـــها مجموعـــات الازيريدين لها أهمية كبيرة في نشاط المركب كمعقم كيمـــاوي فقــد أثبتــت التجارب أنها المسؤلة عن نشاط المركب ، فالمركبات التـــي تكـــون ذراتـــها المركزية مشحونة بشحنة موجبة عالية تكون أكثر فاعلية من تلك الأقل فـــي شحنتها الكهربية الموجبة :

مواد نشطة — مواد محدودة أو عديمة النشاط

$O{=}P{-}[N(CH_2)_2]_3$ — $S{=}P{-}[N(CH_2)_2]_3$

$O{=}P{-}[N(CH\text{-}CH_3)(CH_2)]_3$ — $S{=}P{-}[N(CH\text{-}CH_3)(CH_2)]_3$

وتختلف مركبات الأزيريدين في عدد حلقات الأزيريدين كمجاميع فعالـــة الذى يحتوى المركب فبعضها يحتوى على حلقة واحدة الأخر يحتـــوى علـــى أكثر من حلقة حتى تصل الى عديد من الحلقات وأشـــهر وأنشـــط مركبـــات الأزيريدين المحتوية على عديد من المجاميع الفعالـــة هـــى التيبـــا(Tepa) والتريتامين (Tretamine) والأفولات (Apholate) .

TEPA

Tretamine

ودرجات الحرارة العالية (أكثر من ١٠٠ مْ) أو وجود العوامل الحامضية المساعدة تعمل على التحلل السريع لهذه المركبات (التيبا و التريتامين و الأفولات) ، ومعادلة الوسط الذى تعمل فية مثل هذه المعقمات قد يزيد أحيانا فاعليتها وثباتها وعند تحلل التيبا (Tepa) و الميتيبا (Metepa) فإن نواتج هذا التحلل التى لا تحتوى على حلقات أزيريدين تكون غير نشطة كمعقمات كيماوية وعلى العكس من ذلك فإن بعض المركبات عندما تفتح حلقاتها نتيجة للتفاعلات تؤدى إلى إعطاء نواتج تكون لها خاصية الألكلة . هذا بالإضافة إلى أن بعض المعقمات الغير مؤكلة تكون مشابهة للمواد المؤكلة ، مثل الهيميل (Hemel) والتريتلمين (Tretamine) ومركب الهيمبا (HMPA) المشابة لمركب التيبا . وفى نفس الوقت فإن نواتج تحلل بعض المواد المؤكلة لا يفقد تأثيره كمعقم بل يظل الناتج هذا محتفظا بتأثيره أما التحلل المائى أو البلمرة (Polymerization) فتؤدى إلى فقد نشاط المعقم .

Metepa   Hemel   Hempa

ودرجة ذوبان المعقمات فى الماء لها أهمية كبيرة وخاصة تلك المركبات التى تظهر نشاطها عند استعمالها على السطح فالمركبات : تيبا و تريتلمين و أفولات و الميتيبا بالاضافة الى المركبات : همبا و أفاميد تذوب كلها فى الماء ومعظم المذيبات العضوية . ومركب Tepa الذى يعتبر محبا للماء فيعتبر مناسبا جدا لإستعمالة على الأسطح بالملامسة ونظرا لبقاء السطح المغطى به لزجا لمدة طويلة فينتقل بسرعة إلى الآفات التى تلامسة .

وتختلف مركبات الأزيريدين باختلاف التركيب والكائن الحى المستقبل معه المركب فالمركبات التى تعتبر عالية النشاط تقل خطورتها بطول المدة عندما تتلوث بيئة ما بها ، لكن يجب أن نأخذ فى الإعتبار وألا نهمل الكميات التى تنقلها الآفات المعاملة إلى الإنسان وطعامة مهما صغرت قيمتها .

١-١-١-الأفولات (Apholate : APN) :

- وهو إحدى أفراد مجموعة المعقمات الأزيريدنيـــة ورمــزة الجزئـــى ($C_{12}H_{24}N_4P_3$)
- ويذوب فى الماء بمعدل ٢٠٠٠٠٠ جزء فى المليون ويرتفع معـــدل ذوبابة الى ٧٠٠٠٠٠ جزء فى المليون فى الكحول .
- والمركب غير ثابت فى وجود الحرارة ولهذا يتم حفظة على درجـــة الصفر (حيث يمكن وأن يبقى دون تغير على هذه الدرجة لمدة شهرين)
- يتحلل فى الوسط الحامضى بينما يكون ثابت فى الوسط القلوى .
- يثبط المركب تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA)
- يثبط نشاط إنزيمى لاكتيك ديـــهيدروجينيز : Lactic dehydrogenase) LDA) الفوسفاتيز القلوى (Alkaline Phosphatase : ALP) ممـــا يـــؤدى فـــى النهاية لخمول الحيونات المنوية .
- يمكنة التعقيم حتى تركيزيتروح بيـــن ٠,٣ -٢,١% فيوقـــف تكويـــن الحيوانات المنوية داخل الخصية و تكوين البويضات داخل المبيض .

١-١-٢-التيبا (Tepa : Aphoxide) :

- إحدى أفراد مجموعة المعقمات الازيريدنية ورمزة الجزيئ ($C_6H_{12}N_3PO$)
- يذوب فى الماء ويذوب تماما بالكحول والأسيتون والإيثر
- المركب أكثر ثباتا للحرارة عن المركب السابق
- يتحلل فى الوسط الحامضي بينما يكون ثابت فى الوسط القلوى
- يؤدى المعاملة بالمركب إلـــى تثبيـــط تخليـــق حمـــض الديزوكســـي نيوكليك (DNA) وتلف للكروماتيد.

١-١-٣-مركب ميتيبا (Metepa : Methaphoxide) :

- يتبع أيضا مجموعة المعقمات الأزيريدينية ورمزة الجزيئي هو ($C_9H_{18}N_3PO$)
- يذوب كلية (تماما) فى الماء معظم المذيبات العضوية
- يتحلل بالوسط الحامضى بينما يكون ثابت بالوسط القلوى

- فعلة يتاتى من تثبيطة لتخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) حيث يحتوى على مجموعة ميثيل (methyl group : CH_3) بكل حلقة من الثلاث حلقات .

١-١-٤-مركب المورزيد (Morzid) :

- أحد افراد مجموعة المركبات الأزيريدينية ورمزة الجزيئي (C_8 H_{16} N_3 OPS)
- مركب ضعيف الذوبان في الماء ويذوب ببعض المذيبات العضوية كالإتير البترولي والتولوين والبنزين
- يتحلل بالوسط الحامضي وثابت في الوسط المتعادل والقلوى
- يؤدى أيضا إلى تثبيط تخليق الأحماض النووية .

١-٢-مركبات الخردل النيتروجيني (Nitrogen Mustards):

تدخل هذه المجموعة تحت المواد المؤكلة . وقد عرف تأثيرها في علاج السرطان منذ أمد بعيد وبالرغم من أن عددا كبيرا من أفراد هذه المجموعة قد أثبت كفاءة في علاج الأورام إلا أن قليلا منها فقط هو الذى يعطي تأثيرا معقما . فغاز الخردل والمركبات المتشابهة تستطيع إحداث طفرات في منطقة الخلايا الجرثومية . وبإستبدال ذرة النيتروجين بدلامن ذرة الكبريت بجزىء غاز الخردل أدى لتغير كبير في فاعلية الغاز وسمي بغاز الخردل النيتروجيني (Nitrogen Mustard gas) حيث تعمل هذه المجموعة على إحداث الطفرات ومن أمثلتها :

١-٢-١- مركب كلورأمبيوسيل (Chlorambucil):

- يعتبر مركب عالي التأثير في إحداث التشوهات في الكلى والحالبين في ٩٥% من أجنة الفئران (Rats) وذلك عند معاملة الأمهات في اليوم الثاني عشر من الحمل بهذا المركب هذا بالإضافة إلى حدوث مثل هذه التشوهات في الإنسان عندما أعطيت الأم المادة خلال الثلاث شهور الأولى من الحمل .

٢-مجموعة المعقمات المضادة لنواتج التمثيل الغذائي (Antimetabolites):

وهى المركبات المتشابهه كيمائيا وتركيبيا للمكونات الحيوية فى النظـام البيولوجى للكائن الحى فتشابهها مع نواتج الإيض الهامة ومقدرتـها فـى أن تحل محلها أو إزاحتها من مكانها فتصبح عملية التمثيل الغذائى غير فعالـة . فهى مركبات تمتع بتركيبة بنائية لجزئياتها قريبة الشبة جدا لنواتـج التمثيـل الطبيعية (Natural metabolites) لأى عضو بالكائن المستهدف وعند دخولـها العضو فإنها تحل محل نواتج التمثيل الطبيعية للعضو خلال تفاعل تبـادلى أى أنها مواد تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضرورية لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل و غالبيتـها مركبـات كيمياتية معقمة للأناث فقط .

وقد يدخل تحت هذا الإصطلاح بعض المركبات التى تتدخل فى عرقلـة إنتاج بعض المواد داخل جسم الكائن الحى أو عرقلة إستخدامة مثل الأحماض الأمينية والبيورينات (Purines) والبريميدينات (Pyrimidines) والهورمونات .

وتستخدم من هذه المركبات ما يستعمل فى علاج مرض السرطان مثـل مشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبريميدينات بالإضافة إلى الجلوتـامين (Glutamine) فهي تسـاهم فـي التخليـق الحيـوي للبروتينـات النوويـة (Nucloproteins) و التي لها نشاط تعقيمي عالي بمجرد دخولها للعضوحيث أن هذه المواد تخرب التخليق الحيوي(Violate syntheesis) للأحماض النووية فـي أنوية الخلايا الجنسية حيث تعتمد فاعليتها علي نشاط عمليات التخليـق فـي أنوية الخلايا في بيض الإناث البالغة وهو ما يفسر أو يشرح السبب في كـون هذه المركبات تعقم فقط الإناث.

ويلاحظ أن لمضادات التمثيل فعل معدي رئيسي (Main stomach action) و لهذا تعامل بها الكائنات المستهدفة من خلال إضافتها للغذاء و يكـون أدنـي تركيز يستخدم مع الغذاء هو ٠,٠٠٢٥ % كذلك فمن الأهمية بمكان الإشـارة هنا إلي درجة سميتها العالية للبشر و الحيوانات كما أن لها تأثير علي الأجنـة علاوة علي تأثيرها المطفر (Embryotoxic & Mutagenic effect) .

والمعقمات الكيماوية التى تمثل هذا القسم تنتمى إلـى مجموعـة مـن المركبات تمنع تكوين الأحماض النووية وأى معقم كيماوى يدخل تحت هـذه المجموعة من المركبات يجب وأن يكون متخصصا فى عملة بمعنى ألا يؤثـر على جميع العمليات الحيوية بالكائن فيما عدا عملية التكاثر .

وقد وجد أن معظم مضادات نواتج التمثيل هذه يكـــون تأثيرهـــا علـــى الإناث الكاملة دون ذكورها وذلك لأن عملية تكوين الأحماض النوويـــة فـــى الإناث مستمرة بسبب عدم إكتمال نمو المبايض (Ovaries) فى كثـــير مـــن الحشرات.

وعند معاملة الأنثى بمثل هذه المواد فى وقت تكوين الأحماض النوويـــة يظهر تأثير عام على كثير من الأنسجة وليس على المبايض فقط أما الذكـــور الكاملة فهى لا تتأثر وذلك لأنها دائما ما تحتوى على حيوانات منويـــة تامـــة النضج تعمل على مقاومة مفعول هذه المركبات .

وتنقسم مضادات نواتج التمثيل الغذائى إلى عدة أقسام أهمها:

٢-١-مشابهات البيورين - البريميدين (Purine- Pyrimidine Analogs)

وهذه المشابهات تؤثر على عملية التمثيل الغذائى فى الخليـــة الطبيعيـــة بثلاث طرق تتلخص فيما يلى :

- تتنافس مع النيوكليوتيدات (Nucleotides) على الإنزيم فتمنـــع دخـــول الأخيرة فى تكوين الأحماض النووية .
- أو تمنع تكوين النيوكليوتيدات فيقف بدوره تخليق الأحماض النووية .
- أو تتحد هذه المضادات مباشرة مع الأحماض النووية المتكونة فتعمـــل على بعض الإضطرابات فى عملية التمثيل الغذائى . هذا علاوة على أنـــه فى بعض الأحيان تؤثر مضادات نواتج التمثيل الغذائـــــى هـــذه بجميـــع الطرق السابقة الذكر .

ومن أمثلة مضادات نواتج التمثيل الغذائى :

٢-١-١-مركب ٥-فلورويوراسيل (5 – Fluorouracil : 5-Fu) :

٢-١-٢-حمض ٥-فلوروأوراتيك (5- Fluoroorotic Acid : 5 FO) :

- ويقوم هذان المركبان بالتأثير عن طريق الثـــلاث خطـــوات الســـابقة الذكر.
- ويلاحظ أن تأثيره التعقيمى يكون على الإناث أكثر من الذكور رغـــم أنة من الأفضل لنجاح عملية التعقيم لمعظم ما أن يكون الفعل الأقوى على الذكور وليس الإناث حيث أن الذكر يمكن وأن يلقح أكثر من أنثى .

- وكذلك أيضا يلاحظ شدة تأثيرها على الإناث البالغـــة خاصـــة عنـــد إضافتها للغذاء المتناول .
- والمركب الأول ضعيف الذوبان فى الماء (١٢٠٠جزء فى المليـــون) وأضعف ذوباناً فى المذيبات العضوية فتبلغ فى الكحول ٩٢٠ جزء فـــى المليون ويلاحظ ارتفاع درجة الذوبان تدريجيا بزيادة أس تركـــيز أيـــون الهيدروجين (pH). بينما المركب الثاني صعب الذوبان فى الماء.
- والمركب غير ثابت بالحرارة العالية بينما الثاني ضعيف الثبات
- تتلخص مكانيكية فعلة فى تثبيط تخليق حمض الديزوكسي – نيوكليـــك (DNA) بينما تتلخص ميكانيكية فعل المركب الثاني التعقيمى فـــى تثبيـــط تخليق حمض الديزوكسي بيوكليك
- وحيث أن الإعتقاد السائد بأن هذين المركبين يهدما داخل الجسم إلـــى ٥–فلوروريوريديليك (5-Fluorouridylic acid) فيتوقع تشابهاً فى تأيثرهما.

5-Fluorouracil

٢–١–٣–مركب ميركابتوبيورين (6- Mercaptopurine) :

أظهر المركب بإستخدامه عبر الغشاء البريتونى للفئران الكبيرة فى اليـــوم السابع والثامن من الحمل الصفات التالية :

- (Anophthalmia)
- (Microphthamia)
- إستسقاء الرأس (Hydrocephally)

٢–١–٤–مركب ٦–كلورو بيورين (6- Chloropurine)

أدت المعاملة بهذا المركب المشابة للبيورين إلى حدوث إستسقاء الـــرأس (Hydrocephaly) فى نفس الحيوان .

٢-٢-مشابهات حمض الفوليك (Folic Acid Analogs) :

مضادات حمض الفوليك هى المركبات التى تضاد إمكان إستعمالها فى تكوين الأحماض النووية . ومن أمثلتها :

PABA

حامض الفوليك
(Folic Acid)

٢-٢-١-الأمينوبترين (Aminopterin) :

- وتعتبر هذه المركبات معمقات كيماوية للإناث لمعظم الآفات
- المركب فعال جداً في التعقيم (٩٩,٥ %) وبتركيز يتراوح بين ٠,٠٥-١,٠ % .
- وتعتبر مادة Aminapterin (4 – aminopteroyl – glutamic acid) من مشابهات نواتج التمثيل ذات التاريخ الطويل التى تستخدم فى الإنسان لإجهاض الأمهات الحوامل بالإضافة إلى كونه مادة مسببة للتشوة فى الأجنة فعند معاملة بعض الأمهات بهذا المركب فى الثلاثة شهور الأولى من الحمل أدت إلى حدوث تشوهات فى ٨٥ % من أطفالهن حديثى الولادة .
- وبالرغم من أن هذا المركب لم يسبب أى تشوة فى الفئران الكبيرة المعاملة به إلا أنه أدى إلى موت أو إمتصاص كثير من الأجنة .
- وعند دراسة التأثير المعقم للمركب على حشرة الدوروسفلا وجد أن هذا التأثير يكون عكسيا (تعود إلى حالتها الطبيعية إذا أعطيت كمية زائدة من حمض الفوليك) .

(Aminopterin) أمينوبترين

٢-٢-٢-ميثوتركسات (Methotrexate) :

مركب (Methylfolic) وهو مضاد فى فعلة لعمل حمض الفوليك يعتبر مركب مسبب لحدوث التشوهات .

التطبيق الميدانى للمعقمات الكيماوية (Practical application) :

يواجه التطبيق الميدانى للمعقمات الكمياوية عقبات كثيرة فالهوة بين الإختيارات المعملية والتطبيق الميدانى واسعة مما يتحتم معه إجراء المزيد من الدراسات والإختيارات ليتسنى معه الحصول على معقم كميائى تطبيقة الميدانى ناجح :

١-التعقيم المبدئى (Primary Screening) :

حيث يتم تقيم أولى للمعقم العادى على الكائن الحى المختبر التعرف على الأثر التعقيمى وعلاقة التركيب الكيمياتى للمعقم ودرجة النشاط التعقيمى له للحصول على مشتقات أكثر فاعلية مع توفير طرق تربية نموذجية يتسنى معها تقصير دورة حياة الكائن مع سهولة تقدير النسبة المئوية للفقس أو التغذر أو الكفاءة التناسلية . والتقيم المبدئى لا يعطى معلومات واضحة وكاملة عن المعقم لإعتماد النشاط الكيمياتى لجزيىء المعقم على كلا من :

١-١-طريقة المعاملة : (Mode of adminstraion) :

حيث تختلف طريقة تأثير المركب بإختلاف المعاملة لذا من الصعب تقيم كفاءة المركب قبل أختيار الطريقة المثلى للمعاملة فقد تكون المعاملة عن طريق الفم (Orally) مع الغذاء (Feeding) أو بمياة الشرب (Drinking water) أو المعاملة القمية (Topical application) أو بالحقن (Injection) أو بالغمر (Dipping) أو بالرش (spraying) أو بالتعريض للأسطح المعاملة (Treated surfaces) حيث الثلاث طرق الأخيرة تمثل خلط للطريقتين الأولتين.

١-٢-الطور المعامل

١-٣-الكائن المعامل

١-٤-المركب المستخدم للتعقم :

حيث كانت أحسن مجاميع المعقمات التى تمت معاملتها هـ أفراد مجموعة الأزيريدرينات (Aziridines)

٢-اختبارات خاصة (Special tests) :

تشمل عدة إختبارات تهدف لإعطاء صورة أكثر وضوحا عن مدى أثرها التعقيمي لتحديد إمكانية ومدى وأتجاة إستخدامه :

٢-١-الجرعة المؤثرة (Effective dose) :

وهى الجرعة التى تحدث أكبر نسبة تعقيم حيث يعتمد إختيار المعقم على:

- حدود الأمان (Safety margin)
- التأثير التعقيمى (Sterilizing effect)
- التأثير الإبادى (Testicidal effect)

كما هناك ثلاث عوامل أمان أخرى ألا و هى :

٢-١-١-عامل الأمان : (SF_1) :

وهو الجرعة القاتلة للنصف (LD_{50}) من الكائن وتحسب من خط الجرعة المميتة مقسوما على الجرعة المعقمة للنصف (ED_{50}) من خط الجرعة المسبب للعقم = (ED_{50}) ÷ (ED_{50}) (SF_1) = < ٥

فإذا كان ناتج القسمة > ٥ فإنه يمكن إستخدام المعقم الكيميائى بنجاح .

ويعيب إستخدام عامل الأمان الأول (SF_1) ما يلي :

- إعتماده على الجرعة القاتلة للنصف والمؤثرة بالتقييم على النصف والتى لا تعبر بدقة عن مستوى التقييم المطلوب : مستوى التقييم الكامل.
- ميل خطوط الانحدار .

٢-١-٢-عامل الأمان الثانى (SF_2) :

وهو القيمة : $ED_{99.99}$ – $LD_{0.01}$ ÷ $ED_{99.99}$

- فإذا كانت القيمة > الصفر يستخدم المركب كمعقم ناجح بدون موت
- ويلاحظ أنة لايعتمد على ميل (إنحدار) الخطوط .

٢-١-٣-عامل الامان الثالث (SF_3) :

ويتم الحصول على قيمتة بقسمة أكبر (أقصي) جرعة مسموح بها على أقل جرعة مؤثرة : (SF_3) = أكبر جرعة محتملة (Max . Tolerated dose) / أقل جرعة مؤثرة (Min effective dose)

- فإذا كانت قيمة >1 فإن المركب يستخدم كمعقم ناجح
- ويعتمد قيمة على النتائج الفعلية للتجربة وليست على نتائج تجارب أحصائية (كما فى عامل الأمان الأول والثانى) فأقل جرعة مؤثرة $E.D_{99}$ و أكبر جرعة مسموح بها.

٢-٢-أستجابة الجنس (Sex – response) :

حيث يكون من المفضل أن تكون إستجابة كل من الذكر والأنثى مرتفعة للمركب المختبر حيث أن إستجابة (حساسية) أحد الجنسين دون الأخر يقلل من إمكانية التوصل إلي تعقيم فعال ومجدى فحساسية الأنثى للمعقم غير كافية لخفض المجموع (Population) حيث تعقيم الذكور هو الأجدى والأكثر فاعلية وتأثيرا عن الإناث لقدرة الذكر على تلقيح أكثر من أنثى : تلقيح متعدد (Mulitiple mating) فبالنسبة للمعقمات المضادة للممثلات (Antimetabolites) نجد أن تأثيرها على الأناث يكون أكبر من مثيلة على النشاط التمثيلى (يكون أكثر حساسية جدا) لأى مؤثر خارجي خاصة إذا ما كان مضاد الممثلات يوقف نمو المبايض وتتحلل وتمتص البويضات بالأنثى وكلمت تقدمت الأنثى فى العمر ينخفض مستوى هذه التأثيرات ونادر ما يحدث هذا فى حالة الذكور حيث معظم الحيوانات المنوية الكافية للإخصاب تتكون قبل خروج الطور الكامل لعدة ساعات . وعلية فيمكن إستخدام المركب المعقم بالحقن مثلا أثناء فترة النشاط الخاصة بمراحل تكوين الحيوانات المنوية وقد تمنع الخاصية السابقة كمضاد للممثلات إمكانية تطبيقها بنجاح للإناث عموما ولكن نجد أن الجرعات الضئيلة منها كافية لاحداث عقم كامل بالإناث وهو مايعوض ذلك.

أما مجموعة داى مثيل أمنيات كالهمبا (Hempa) والهيميل (Hemel) تظهر تخصص فى عقم الذكور كذلك بعض مركبات الكبريت - تراى أزينات -S (Triazines) حيث تؤدى لعقم بالذكور وبجرعات أقل عشرة مرات عن الإناث.

وعند خلط المركبات الأخيرة مع مضادات الممثلات يتسنى الحصول على تعقيم كامل للذكور والإناث وبتركيزات منخفضة مع خفض السمية.

٢-٣- ثبات التأثير التعقيمي (Permanence):-

فقد يكون تأثير الجرعة المعقمة مؤقت فتعود للخصوبة مرة أخري بعد فترة ثبات (Sterility duration) حيث يتاح للأفراد المعقمة التزاوج مع ذكور و

إناث خصبة حيث أدي إحلال الذكور العقيمة بمركب تيبا محل ذكور طبيعية إنخفاض معدل الفقس من ٨٧,١ % إلى ٢٥,٥ % وهو ما يشير لأن الذكور العقيمة قادرة عند إحلالها محل الطبيعية إلغاء فعل التلقيحات الأولي أى قدرة الحيوانات المنوية المعقمة على منافسة الحيوانات المنوية الطبيعية.أما عند إحلال ذكور طبيعية محل عقيمة زاد بها الفقس من صفر إلى٥٣,٤ % .

ويلاحظ أنه قد تؤدى زيادة تركيز المعقم لأضرار جانبية (Side effects) كإنخفاض فترة حياة الكائن وهناك لا يبقى أثر المعقم طويلا لموتها فيمكن للذباب المنزلي إكمال عشرون دورة لنمو الخلايا التناسلية أى (Gonotrophic cycles) وهى مازالت حية أى حوالى خمسة و أربعون يوم حيث تصل فترة النشاط الجنسى أقصاها فى بداية الطور الكامل فتضع أكبر كمية ممكنة من البيض ثم تقل مع تقدم العمر تدريجيا .

٢-٤-التخصص (Specificity) :

ويعبر عن التخصص بإختلاف نشاط المركب من كائن حى لأخر فهو يختلف بإختلاف الكائنات المختلفة حيث يكون مؤثر على الكائن المستهدف . وعموما فالتخصص في المعقمات الكيميائية عالى جدا بإستثناء بعض أفراد مجموعة الأزيريدينات ومضادات الممثلات وعموما تفضل درجة التخصص العالية حتى لا تؤثر علي كائن حى أخر قد يكون وجودة فى البيئة مفيد كالمفترسات والمتطفلات والنحل. . .

- كذلك تختلف درجة التخصص بإختلاف الأعضاء المختلفة بالكائن وكذلك بإختلاف الطور المعامل من الكائن ولهذا يجب تحديد الطور المعامل الأكثر حساسية تجاة المعقم فالحشرات ذات التطور الكامل نجد أن الطور اليرقى يظهر نشاطا ملموسا (عدا يرقات البعوض) خصوصا يرتبتى حرشفية وغمدية الأجنحة حيث يعتبر طور العذراء مقاوم للمعقمات (رغم حساسيتة العالية للإشعاع) اللهم أن التعقيم الكيماوى بالمعقمات لعذارى ذبابة الفاكهة أظهر نجاحا تجاه مركب التيبا فقط وربما يعزى ذلك لتأثيره علي طور الحشرة الكاملة .
- كذلك وجد أن الحشرة الكاملة للديدان الحلزونية والذباب المنزلى كانت حساسة خاصة الحديثة الخروج وهو ما يعضد فكرة الأثر

المتبقى من المركب لطور الحشرة الكاملـــة ولـــهذا يكـــون أوضـــح بالحشرات الحديثة الخروج .

- كما تختلف درجة التخصص بإختلاف الجيل ولذا يفضل أن يســتمر التعقيم ليس فقط على جيل الأباء بل أيضا على جيل الأبناء خاصـــة إذا ما تأثر ظهور الأثر التعقيمى لعوامل جينية وهو ما يســـمى بالتـــأثير المتأخر (Latet effect) لذا فتأثير المعقم النهائى يتم عن طريق حســاب النسبة المئوية للتعذر فى جيل الأبناء بينما فى حالة الدودة الحلزونيـــة وذبابة الثمار المكسيكية تتم قياس الكفاءة التناســلية والنســبة المئويـــة للفقس بإناث جيل الآباء .
- كذلك تختلف درجة التخصص بإختلاف طريقـــة التعـــاطي (Mode of adminstration)

٢-٥-المنافسة : الإعتداء الجنسي (Sexual competitive aggressiveness) :

المعقم الكيماوى الناجح يجب ألا يؤثـــر علـــى المنافســة الجنســية أو التزاوجية للكائن المعقم حيث يجب أن يكون لها القدرة الكاملة لمنافسة الكــائن الطبيعى ، فقد تكون الذكور المعقمة أقل إستعدادا جنسيا عن مثيلتها الطبيعية .

وتقاس المنافسة التزاوجية (الجنسية) بتقدير نسبة الذكـــور المعاملـــة (♂ T%) والغير معاملة : الطبيعية (♂ UT%) مع المتواجدة مع إنــــاث عادية (♀ UT %) ثم حساب النسبة المئوية للتعقيم الملاحظة علـــى النســبة المئوية للعقيم النظرية وهو يعرف بقيمة التنافس (Competitive value : C V)

إذن قيمة التنافس : (CV) = 1 و هنا تكون المنافسة الجنسية متساوية (Equal competitive)

= 1< و هنا تكون المنافسة الجنسية فائقة (Hyper competitive)

أى أن الذكور المعقمة أكثر منافسة ونشاطا

= 1> و هنا تكون المنافسة الجنسية محدودة (Hypo competitive)

أى أن الذكور المعقمة غير قادرة على منافسة الذكور الطبيعية

وقد تنخفض فترة حياة الكائن المعقم نتيجة التعقيم الكيميائى فـــى حـــدود يسمح بها فكلما أرتفعت المنافسة الجنسية كلما إنخفضت فترة حيـــاة الإنـــاث

وبالعكس حيث تمتنع إناث الديدان الحلزونية عن التزاوج بعد التلقيح الأول خاصة عندما تكون نسبة الذكور للإناث ٣:١ حيث تحدث لها حالة إزعاج (Harassment) فتنخفض فترة حياتها وهو ما يعد مقياس للكفاءة الجنسية للذكور (Sexual aggressive).

٢-٦- المقاومة (Resistance) :

لاتختلف المعقمات الكيماوية عن باقي الكيماويات الأخرى من حيث ظهور صفة المقاومة للكائنات المعاملة بها فإختلاف حساسية الكائنات بإختلاف المادة المعقمة يكون نتيجة إلي تفاوت أفراد المجموع لفعل المعقم وهي أول علامات المقاومة التي ما هي إلا عملية إنتخاب وضغط إنتخابي لأفراد المجموع حيث يزداد نموها بإستمرار التعرض بالأجيال المتعاقبة كالتي ظهرت مع الذباب المنزلي والبعوض الناقل للحمى الصفراء عند معاملتها بمركب التيبا والأفولات على الترتيب بينما لم تظهر مع الذباب المنزلي عند معاملتة بالأفولات لمدة ٨٠ جيل .

الباب الحادي عشر

الإخراج وصور المواد الإخراجية

يتم الإخراج البولي عن طريق الكلي سـواء بآليـة الانتشـار البسـيط (Simple diffusion mechanism) أو بآلية النقل النشط (Active transport mechanism) أما المواد الإخراجية الناتجة من التمثيل والغير قابله للهضم أو الزائـدة عـن حاجة الامتصاص بالقناة المعد معوية (Gastrointestinal duct) فيتم إخراجها من الجسم خلال عملية التبرز .

و كما هو معروف تزال جزيئات السموم و الملوثات البيئية المختلفـة (Poisons & Environmental Pollutants) من الجسم بطرق شتى وتعد الكلي أهـم عضو في الجسم ذات كفاءه عالية في إخراج السموم .

و يحتمل أن كثير من المواد الكيميائية تزال من الجسم بـهذا الطريـق عن أي طريق إخراجي أخر كما لوحظ سابقا أن الكبد و النظـام المـراري (الملوثات البيئية والسموم الديناميكية و إستجابة الجـهاز الـهضمي لـها ... للمؤلف أ.د. فتحي عفيفي) يعد أيضـا مـن أهـم طـرق إزالـة وطـرح (Elimination) المـواد الغريبـة(Xenobiotics) كـأفراد مجموعـة السـموم الهيدروكربونية العضوية (مثل عائلة مركب الددت و مشابهاته(Isomers) و مماكناته (Analogues) و عائلة السيكلودايينات المكلورة و البيفينولات عديـدة الكلور) و الملوثات البيئية العنصريـة كعنصـر الرصـاص و الزئبـق و السيلينيم .

كما تلعب الرئة أيضا دورها كعضو إخراجي علاوة علي أن الرئتيـن و الأغشية المخاطية بالأنف و الشعيبات تحتوي علي إنزيمات نشـطة للتحـول الحيوي (ديناميكية السموم و الملوثات البيئية و إستجابة الجهاز التنفسـي و الدورى لها ..للمؤلف أ.د. فتحي عفيفي)

فالمركبات السامة تخرج للبول بنفس آلية الكليـة المسـتخدمة لإزالـة النواتج النهائية للتمثيل (End products) من الجسم و هي :

١-عمليات ترشيح كبيي سلبي (Passive glomerular filtration) :
و ذلك لكل من اليوريا و الماء و كلوريد الصوديوم شكل رقم(١١-١)
٢- عمليات انتشار أنبوبية سالبه (Passive tubular diffusion)
٣- عمليات إفراز أنبوبي نشط (Active tubular secretion)

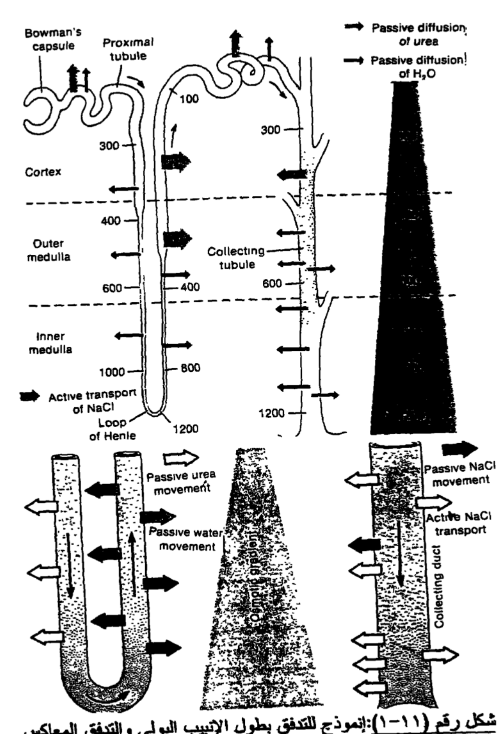
فالكلي تستقبل حوالي ٢٥% من خرج القلب (Cardiac output) وحوالي ٢٠% منها ما هو إلا راشح كبيي (Glomerular filtrate) من الكبيبات حيث الشعيرات الدموية الدقيقة المنتشرة عليها بها ثقوب كبيرة نوعا ما تتراوح أقطارها بين ٤٠ - ٤٥ انجستروم ومن هنا فأن بعض المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية يمكن وأن تترشح منها عند الكبيبات إلا جزيئات السموم و الملوثات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من ٦٠,٠٠٠-٧٠,٠٠٠ دالتون وأغلب جزيئات المواد السامة لا تترشح كما تؤثر الدرجة التي ترتبط بها جزيئات هذه السموم ببروتين البلازما على معدل الترشيح حيث أن المادة السامة والمرتبطة تكون كبيرة لدرجة عدم إمكانية مرورها من هذه الثقوب .

و بمجرد ترشيح جزيئات هذه السموم من الكلية ربما تبقى في محفظة الأنيبيات (Tubules lumen) أو ربما تفرز أو يعاد امتصاصها سلبيا (Passive reabsorbed) عبر خلايا الأنيبيات النفرودية و منها تمر إلى مجرى الدم.

وأساسيات التحكم في الانتشار الرجعى لجزيئات السموم عبر خلايا الأنبوب هي نفسها التي تتحكم في آليات الانتقال السلبي الغشائي ولهذا فإن جزيئات السموم و الملوثات البيئية الغير قطبية (Non-Polar compounds) . وكذلك الجزيئات الغير أيونية ذات معامل التوزيع التجزيئي (Partition distribution) العالي للدهن / ماء سيعاد امتصاصها سلبيا في حين أن جزيئات المركبات القطبية (Polar compounds) والأيونات وكذلك الجزيئات القابلة للتأين (Ionizable molecules) سوف تكون غير قادرة على الانتشار وبالتالي ستفرز خلال البول .

أما جزيئات السموم القاعدية (Basic molecules) فتخرج وبمدى كبير إذا ما كان البول حامضي بينما جزيئات السموم الحامضية (Acid molecules) فتخرج و بدرجة أكبر إذا ما كان البول قلوي وكتطبيق لهذه المعرفة العلمية وعليه فعند المعاملة بالفينوباربيتال (سمية الفينوباربيتال كحمض ضعيف ذو اللوغاريتم السالب لأس أيون الهيدروجين (p K a) = ٧,٢) فإن النسبة المئوية لها في الصورة الأيونيه في البول تتغير و بوضوح عند تغير مستويات أس تركيز أيون الهيدروجين (PH) لبول الثدييات.

فالتسمم بالفينو باربيتال له علاقة قوية بعملية قلوية البول خلال التعاطي لبيكربونات الصوديوم والتي تؤدى لزيادة معنوية في إخراجها .



شكل رقم (١١-١):إنموذج للتدفق بطول الإنبيب البولي والتدفق المعاكس لعقدة هنلي في اللبونات :

حيث تشير: الأسهم السوداء : إلى النقل النشط و السلبي لحركة و نقل كلوريد الصوديوم

الأسهم البيضاء: إلى النقل السلبي للماء و اليوريا

وكذلك الحال في حالة التسمم الحاد بالساليســيلات (Salicylate) فـإن إسراع الفقد فيها من خلال الكلي يمكن الحصول علية مـــن خـــلال تعــاطى بيكربونات الصوديوم .

وتعد الكلي العضو الوحيد المتخصص من حيث:

وظيفتها الإخراجية

وظيفتها الإستيعادية (الإسترجاعية)

فالخلايا الكبدية أقل في تخصصها عن مثيلتها الموجودةبالكلي ، فبـالرغم من كون الخلايا الكبدية تفي و تنجز وظائف غـــير قيمـــة لكنـــها مكملـــة (Complement) للإخراج البولي وإخراج المركبات التي لا يمكـــن إخراجـــها بالكلي بنفس الكفاءة .

وبعض الأعضاء الأخرى تتضمن وظيفتها أيضا عملية إخـــراج الســموم وطرحها خارج الجسم (Elimination) ولكن في أغلب الحالات فان عمليـــات التخلص من السموم بالأعضاء الأخرى بالجسم غير الكلـــى والكبـد تكـون بمحض الصدفة (Incidental-) ، وطالما أن الإفراز الكبدي والبولي يتـــم فـــي مسارات كثيرة ويكون كل منها مكملا للآخر حيث أن معظم الســموم تفـــرز وبدرجات متفاوتة خلال كلا الطريقين الكبدي والكلوي فإن ذلـــك يسـتوجب مناقشتهما معا.

وغالبا ما تكون الكلية هدف العديد من المواد السامة التي يتم التعرض لها فهناك الآن انطباع مألوف بأن الفشـــل الكلـــوي (Renal insufficiency) ســببه التعرض للمواد السامة والممكن تداخلها مع مكونات الكلـــي خاصـــة فـــي المناطق الصناعية حيث التعرض للعديد من المواد ذات الجهد الســام علـى النفرونات فبعض هذه المواد موجودة في البيئة [كمبيدات الآفات (Pesticides) خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) مثل ٢.٤.٥ – تراى كلوروفينوكسى أسيتك(2,4,5-T) و البيفينولات عديدة الكلور (PCB,s) و رابـــع كلـــورو داى بنزو –بارا–ديوكسين (Tetra Chloro Dibenzo –p - Dioxane : TCDD) و العناصر الثقيلة مثل الزئبق و الكادميوم] والبعض الأخر يوجد وبمستوى خطر تبعـــا لنوع منطقة العمل اليومي الذي يقوم به [كالهالو ألكانـــات (Halo alkans) و الهالو ألكينات (Halo alkenes) والعناصر الثقيلة و البنزوكيماويات والبويات و البوليميرات] أو بعضها يكون نتيجة تعاطى العقـــاقير الطبيـــة كالمضـــادات الحيوية (كالأمينو جليكوزيـــدات و السيفالوســبورين) والمســكنات خاصـــة

المسكنات من النوع الغير مخدرة (Non-narcotic analgesics) كالفيناستين و الأسيتامينوفين و السيكلوسبورين - أو سيس بالاتين وكذلك الجواهر المستخدمة في الراديو جراف (Radiographic contrast agents) كذلك فبعض هذه المواد يكون متداخلا مع البيئات الغذائية [مثل التوكسينات (Toxins) المتكونة من الفطريات والبكتريا كذلك الهالو ألكانات في ماء الصنبور المكلور كذلك بقايا المبيدات خاصا مبيدات الحشائش]

فأشار مركز فصل الهيموجلوبين(Hemo dialysis center) بألمانيا الغربية بأن حوالي ١٣% من مرضى ألمانيا الغربية والمسجلين لفصل الهيموجلوبين (١٩٨٣) يعانون من الفشل الكلوي نتيجة الاستخدام الزائد للمسكنات خاصة المسكنات من النوع السابق ذكره مثل حمض الأسيتيل ساليسيليك و الفيناستين و الأسيتامينوفين حيث يباع سنويا حوالي بليون قرص مسكن حيث تعد الكمية المقابلة لهذا الاستهلاك هي ١,٣ جم / (Capita) في حين تصل الكمية المقابلة لها بأستراليا ٤٠ جم و بسويسرا ٢٢ جم وأن نسبة المرضى هذه(١٣%) تتفاوت بين مدن ألمانيا الغربية بين (صفر%-٥٠%) حيث أشار المركز لوصول هذه النسبة إلى ٣٣% .

صور المواد الإخراجية

تتعدد صور المواد الإخراجية من الجسم فهي إما :

١-مواد كربونية :

وتكون مخرجة في صورة ثاني أكسيد الكربون والناتج من عمليات التمثيل الهدمي (Catabolism) داخل خلايا الجسم وتخرج أثناء عمليات الزفير خلال الجهاز التنفسي .

٢-مواد نترو جينية :

وهى جزئيات لمركبات تحتوى على ذرة نيتروجين ناتجة من :

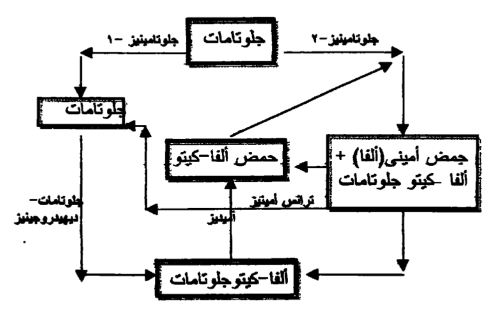
١. عمليات تمثيل مواد غذائية بروتينية تحتوى في تركيبها أصلا على ذرة نيتروجين .
٢. أو ناتجة من عمليات تمثيل مواد غذائية غير بروتينية لكنها تحتوى على ذرة نيتروجين وتتحول إلي بولي ببتديد ثم إلى ببتيد ثلاثي فببتيد ثنائي ثم إلي أحماض أمنية (بالفقاريات) ثم لنواتج هدميه أقل كالأمونيا أو اليوريا أو حمض البوليك (معظم الحيوانات) .

٣. أو الناتجة من عمليات التمثيل الهدمى للأحماض النوويـة والمحتويـة على ذرة نيتروجين .
٤. أو من مواد متنوعة نيتروجينة مخرجة نتيجـة هضـم البروتينيـات والأحماض النووية بكائنات أخرى متنوعة .

٢-١-الأمونيا $(Ammonia : NH_3)$:

وتنتج من الأحماض الأمنية بالكبد حيث يتحول الحمض الأميني إلي حمض ألفا-كيتو و أمونيا ، شكل رقم(١١-٢) . والأمونيا مادة إخراجية ضـارة و ذلك نتيجة سميتها العالية للجسم وهو ما يرجع لإرتفاع درجة ذوبانـها فـي سوائل خلايا أنسجة الجسم فتخرجها الفقاريـات المائيـة مثـل الـهدبيات و الرخويات والجوفمعويات والجلد شوكيات والقشريات فـي صـورة أمونيـا وتسمى بالحيوانات الأمونوتيتكية (Ammonotetic) . أو يتـم تحويلـها بمجـرد تكوينها وذلك لتلافى سميتها إلى يوريا وحمض بوليك وتلعب الأمونيـا فـي صورة جلوتامين دورها حيث تنظيم اتزان حمض -قاعدة حيث يطرد جـزء منها في صورة كلوريد أمونيوم لنشاط أنزيم الجلوتامينيز (Glutaminase) :

جلوتامين ⟵ أمونيوم كلوريد + جلوتامات

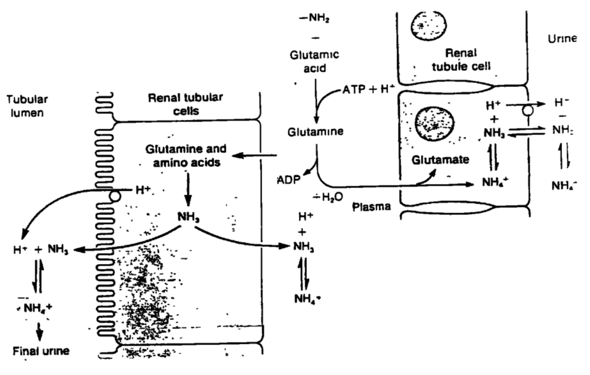


شكل رقم (١ ١-٢) : مسارات إنتاج وتولد الأمونيا بالكلي

كما تنتج الأمونيا لتحلل المواد البروتينية بفعل الكائنـــات الحيـــة الدقيقـــة بالأمعاء الغليظة أو تنتج الأمونيا لتحليل اليوريا (البولينا) بأنزيم اليورينيز :

يوريا (بولينا) ـــيوريز ـــ ← ٢ أمونيا + ثانى أكسيد الكربون

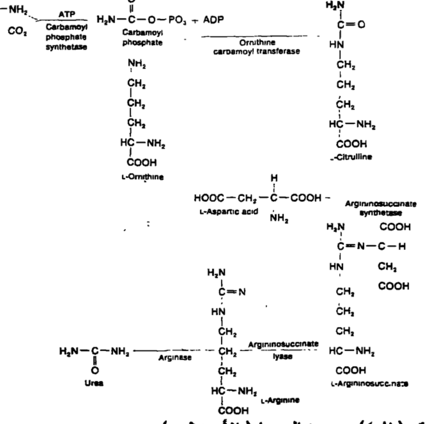
و تنتشر بحرية إفرازات الأمونيا الناتجة في الخلايا البولية (Renal cells) من خلال عملية إزالة الأمين من حمض الجلوتامين و الاحمـــاض الأمينيـــة خارج الخلايا ، شكل رقم (١١-٣) إلي البلازما و محفظة الإنبيبات و حيـــث تعبر الصورة الغير مشحونة الذائبة في الدهون (NH_3) و تعبر جدار الخلايـــا إلي البول بالإنتشار بينما البروتون النشط ينتقل إلي المحفظة و فـــي النهايـــة تتفاعل مع أيونات الهيدروجين المفرزة بالخلايا البولية منتجة الأمونيا (NH_4) و التي تمكث بصورة مؤقتة حتي يتم تصيدها في البول حيـــث تكـــون غـــير قادرة علي الرجوع للإنتشار مرة أخري في الخلايا وتصيد الأمونيـــا بـــهذه الطريقة تيسروتشبع درجة الميـــل للأمونيـــوم (Sets up a steep gradient for ammonium) مسهلة بذلك إنتشارها خلال المحفظة .



شكل رقم (١١-٣) : مسار إفراز الأمونيا

٢-٢- اليوريا : البولينا (Urea) :

وتنتج من هدم الأحماض الأمنية إلي أمونيا تتحول بدورها خـــلال دورة الأورنيثن بالكبد إلى يوريا (بولينا) شكل رقم (١١-٤) حيث تتحد الأمونيـا و ثاني أكسيد الكربون في وجود خمس جزئيات أدينوسين تراى فوســـفات . وتسمى الحيوانات المخرجة للفضلات النتروجينية في صورة يوريا (بولينـــا) بالحيوانات المخرجة لليوريا فهي مادة إخراجية أقل ضــــررا وسـمية عــن الأمونيا نتيجة إنخفاض معدل ذوبانها فيحتاج الجسم إلي الماء لإخراجها ولكن بدرجة أقل من الأمونيا وهو ما يحدث فـــي الثدييــات والأســماك العظيمــة والبرمائيات والسلاحف . وقد تتكون اليوريا فى بعض الحيوانــات الأخــرى بالتحليل المائي الإنزيمي بالبكتريا بواسطة إنزيم الأرجينز (Arginase) أو إنزيم الاينوكينيز الملامس لحمض الانتويك الناتج من هدم الأحماض النووية .



شكل رقم (١١-٤) : دورة اليوريا (الأورنيثين)

والجدول التالي يوضح معدل إخراج بعض المكونـــات الهامـــة براشـــح الكلى ومثيلها في البول / يوم .

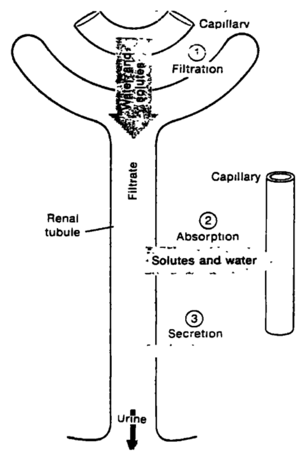
جدول رقم(١١-١):معدل الإخراج الكببي والبولي/يوم لبعض المكونات الحيوية:

المكون	معـدل الإخـراج اليومـي بالراشـح الكببـي (Glomerule filtrate)	معـدل الإخـراج اليومـي بالبول(Urine)
الماء	١٨٠,٠٠٠ ملل	١,٥٠٠ملل
الصوديوم	٢٠,٠٠٠ ملليمول	١٥٠ ملليمول
البروتين	٢٠ جم	٠,٠٢ جم
اليوريا(بولينا)	٥٠ جم	٢٠ جم

تكوين البول:

يكون هناك إحتمال لإخراج بول زائد التوتـــر(Hyper tonid) بـــالقنوات المجمعة (Collecting tubes) بالكلي ، شـــكل رقـــم (١١-٥) بســـبب أيونـــات الكلوريد المضغوطة خلال الفراغات البينية(Interstitial) المحيطة و ذلك مـــن خلال إنتقال الراشح للطرف الصاعد لعقدة هنلي (Henle,s loop) فهذا الجـــزء من العقدة غير منفذ للماء وهو ما يعني بأن الماء لا يمكنه التدفـــق للتـــدرج الإسموزى الناشىء وتكون النتيجة النهائية أن تحتفظ الأنسجة البينيـــة بتوتـــر عالي زائد وهنا يكون الراشح التارك لعقدة هنلي زائد التوتر ، شـــكل رقـــم (١١-٦ أ،ب) .

وبمقارنة الشكلين (أ) و (ب) عندما يتدفق الراشح مرة أخرى خلال نخـــاع الكلية فالأنبيب المتجمع تحدث إعادة امتصاص للماء بالأنسجة البينية وتكون النتيجة أن البول يصبح زائد التوتر وهو عندما يكـــون الـــهرمون المضـــاد لإدرار البول (Anti-diuretic hormone :ADH) يحدث هذا التأثير . ويكون إعـــادة امتصاص الماء محتمل فقط في وجود الهرمون ، فبدون تأثير هذا الهرمون فإن جدر القناة المخرجة تكون غير منفذة للماء .



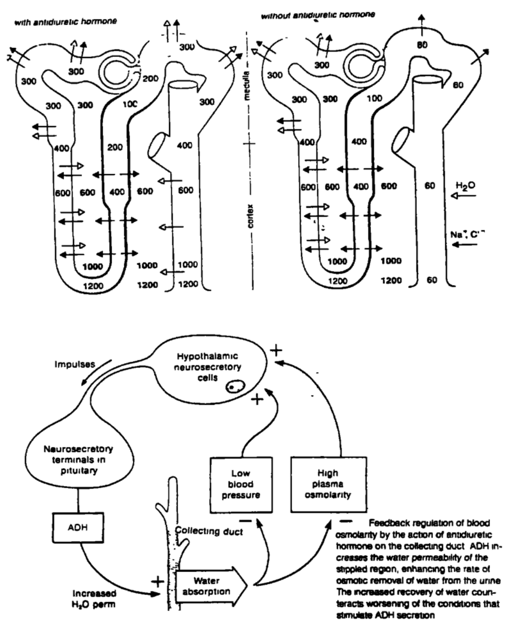
شكل رقم (١١-٥) : العمليات الثلاثة المتضمنة لإنتاج اليوريا في النفرون
حيث تتم الخطوة الأولي في محفظة بومان بينما الخطوتان الثانية (الإمتصاص) و الثالثة (الإفراز) فتأخذ مكانها بطول الإنبيبات البولية

و الشكل التالي (١١-٧) يبين التركيز النسبي للدم إلـــي البيئـــة والتركـــيز النسبي للبول إلي الدم .

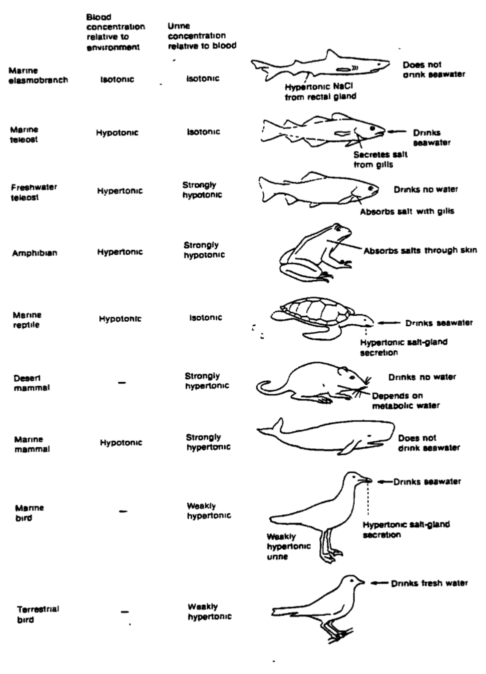
٢-٣-حمض اليوريك (Uric acid) :

يتم التخلص من حمض اليوريك من الجسم وبأقل كمية من الماء وهو ما يحدث بالحيوانات الصحراوية (الزواحف-الطيور - الحشرات - الثعـــابين) وحمض اليوريك أقل ضررا و سمية لأنة أقل ذوبانا في الماء .

وتسمى الحيوانات المخرجة للفضلات النيتروجينية في صـــورة حمـــض يوريك بأسم الحيوانات المخرجة لليوريا (Uricotelic animals) .

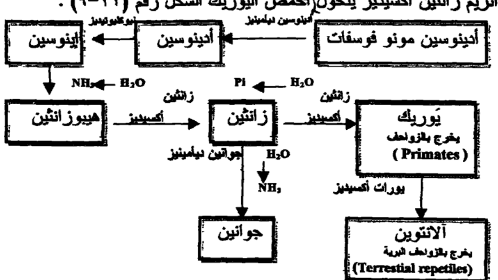


<u>شكل رقم (١١-٦)</u> : شكل تخطيطي يمثل تكوين اليوريا
حيث تشير الأرقام إلي الأسموزية النسبية بينما الجدر الثقيلة الظل فتشير إلى الجزء الغير منفذ من الأنابيب .

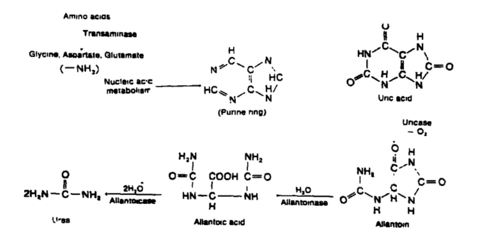


شكل رقم (٩١-٧أ): التركيز النسبي للدم إلي البيئة والتركيز النسبي للبول إلي الدم

وينتج حمض اليوريك من بقايا هضم المواد النيتروجينية من خلال الدورة التالية شكل رقم (١١-٨) حيث يتحول الأدينوسين تراى فوسفات بأنزيم النيوكليوتيديز وفى وجود الماء إلى أدينوسين والذي بدورة يتحول إلى اينوسين (Inosine) ومنة إلى هيبوزانثين فيتحول إلى زانثين و بملامسة أنزيم زانثين أكسيديز يتحول الحمض اليوريك الشكل رقم (١١-٩) .



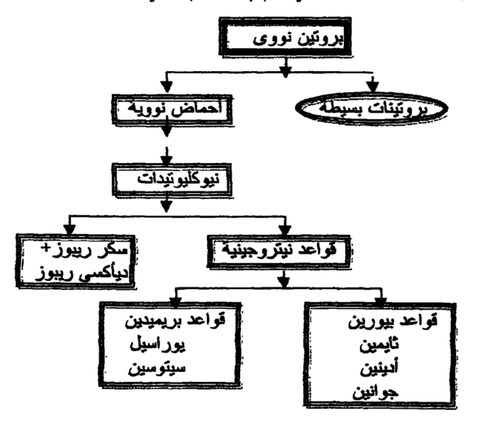
شكل رقم(١١-٨):مسارات حمض اليوريك من بقايا هضم الموادالنيتروجينية



شكل رقم (١١-٩) : كيفية تكوين حمض اليوريك

٣- مواد نيتروجينية (فضلات) مخرجة :

وتنتج هذه الفضلات من عمليـــات التمثيــل الــهدمي (Catabolism) للأحماض النووية (فتبلغ نسبتها ٥% من النيتروجين الكلى المخــــرج) إلـــى قواعد جوانيدين و أورنيثين و بريميدينات تطرد خارج الجسم بدون تغير فـــي تركيبها . أما البيورينات فتطرح خارج الجسم بدون / أو بتغير مـــن خـــلال عمليات الهدم و التي تصل بها إلى حمض اليوريـــك وحمـــض آلانتويـــن أو الأمونيا كما بالشكل التخطيطي رقم (١١-١٠) التالي .



شكل رقم (١١-١٠) : مسار هدم الأحماض النووية

٤-مواد نيتروجينية متنوعة مخرجة بعد هضم البروتينات والأحماض النووية :

٤-١-تراى ميثيل أكسيد أمين (Tri Methyl Oxide Amine: TMO) : وهى مادة

غير سامة ذائبة في الماء ويتم طرحها خارج أجسام بعض الأسماك وبعض الفقاريات .

٤-٢-حمض الهيبوريك و الأورنيثويك : وهى مواد سامة و لكن بدخولها الكبد يحولها لنواتج مقترنة (Conjugate products) من خلال التفاعلات الثانوية كتفاعلات التمثيل من النوع الثاني وتطرح مع البول حيث يخرج حمض الهيبوريك مع الثدييات وحمض الأورنيثويك مع الطيور.

٤-٣-الكرياتين و الكرياتينين : حيث يرتبط الكرياتين بالفوسفات مكون فوسفات الكرياتين كمخزن للطاقة تخزن في العضلات وعند بذل أي مجهود عضلي يستلزم بذل طاقة تتكسر رابطة الفوسفات وتبقى الكيرياتين و التي تطرح مباشرة أو بعد فقد جزيء ماء وتتحول لكيرياتين تطرح بالبول.

٤-٤-البنزيدينات (Benzidnes) : وهى صبغات نيتروجينية تترسب بأجنحة الحشرات كالفراشات بصورة مادة إخراجية .

الباب الثاني عشر

النفاذية و الامتصاص
بالمناطق التشريحية بالجهاز الإخراجي

يتكون الجهاز الإخراجي بالفقاريات بصفة عامة من المناطق التشـــريحية التالية :

١-الكلية (Kidney) :

وهى العضو الوحيد بالجسم والمصمم لإخراج أغلب النواتج الثانوية (By-products) للتمثيل العادي و أغلب المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم و الملوثات البيئية القطبية والممثلات الهيدروفيلية (Hydrophilic metabolites) للسموم الليبوفيلية والفضلات النيتروجينية كاليوريا وحمض البوليك .

ففي الظروف الطبيعية يمر حوالي ٢٠-٢٥% من دم ضخ القلب للكلية أي ما يعادل ١٢٠٠-١٣٠٠ملل دم / دقيقة وهو مـــا يـــوازي ٦٦٠ ملـــل بلازما / دقيقة ، حيث يترشح ٢٠% من البلازمـــا خـــلال الكبيـــات بـــالكلى بسرعة ترشيح كبيي تساوى ١٢٥ ملل / دقيقة وهو ما يعنى أن الحجم الكلـــى من الدم الدوراني يبلغ حوالي ستة لترات تمر من خلال القلب مرة كـــل ٤-٥ دقيقة وهذا المعدل من الدوران يخدم في إتجاهين :

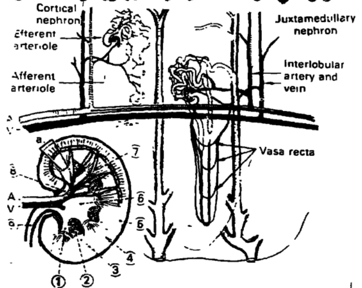
- حيث يترشح الدم بمعدل عالي والذي يسمح بتحكم ثابت في تركيبة.
- يؤكد الإمداد الضخم أيضا إمداد موازى له بالأكسيجين وهذا ضروري لأن خلايا الأنبيبات البولية تستهلك أكبر قدر من الأكسيجين عـــن خلايـــا الجسم كله فتقريبا يمر ١٢٥٠ملل من الدم خلال الكليتيـــن/دقيقـــة حيـــث ١٢٥ملل من الراشح تتكون من الكبيات و١٢٤ملل منها يعاد امتصاصها.

وهنا لابد وأن يأخذ الترشيح الكبيى مكانة لأن الضغط الهيدروســـتاتيكي الصافي في الشعيرات الشريانية أعلى بكثير عنة في الأنبيبـــات (٢٥مـــم ز) وهنا يكون الراشح له نفس تركيب الجزيئات الكبيرة ذات الكتلة الأكـــبر مـــن ٧٠٠٠٠ دالتون والغير قادرة على المرور من الغشاء المرشـــح للشـــعيرات الكبيبة ولا تدخل في الراشح الكبيى و يجب التنويه هنا بأن اختيارية الترشـــيح لا تأخذ مكانتها فقط بالنسبة لحجم الجزيئات و لكن أيضا على أساس الشـــحنة الكهربية حيث توجد على خلايا الطلائية الداخلية مجموعات مـــن الشـــحنات السالبة تلعب دورها هي أيضا في عملية الاختيارية فتنفـــذ كـــل الأيونـــات و الجزيئات الصغيرة و الأليكتروليتات وتعود البروتينات فقط للبلازما .

ويوجد بالجسم كليتان بالقرب من جدار البطن الخلفـــي وبجـــانبي العمـــود الفقري بالتجويف البطني أعلى الحوض ، شكل رقم (١٢-١) وتبلغ أبعادهـــا

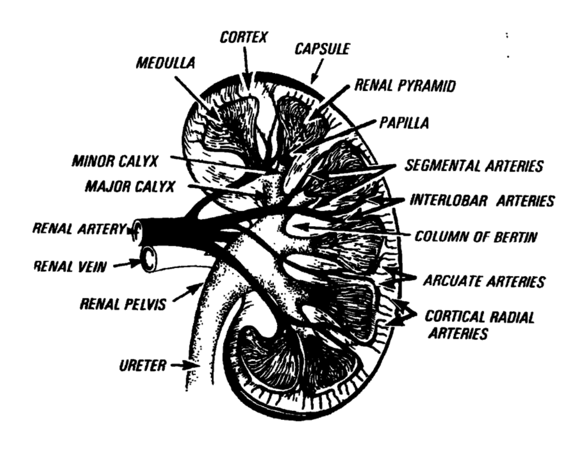
١٢x٦x٣سم يتصل من سطحها الداخلي الشـــريان الكلــوي المتفــرع مــن الأورطى ليتفرع بداخلها لشعيرات توزع بداخله الدم كذلك يدخلـــها الوريـــد الكلوي المتفرع لفروع بداخلها لتجمع الدم وتعود به من الكلية ليصـــب فـــي الوريد الأجوف فالقلب بعد تخلصه من الفضلات الموجودة في الدم .

ويخرج من السطح الداخلي: الصرة للكلى الحالب (Ureter) شـــكل رقـــم (١٢-٢) وهو أنبوبة عضلية بطول ٤٥ سم وتكمـــن فـــي تجويـــف البطـــن والحوض و تتجه للأمام وتدخل المثانة من الخلف وسط العضـــلات والتـــي تعمل بمثابة صمام لايسمح برجوع البول ثانية .وعنـــد إنقبـــاض عضـــلات الحالب من أعلى لأسفل (ثلاث مرات لكل دقيقة) يندفع البول نقطـــة نقطـــة وبمعدل ١ملل / ثانية للمثانة وهى حويصلة عضلية مجوفة لاإرادية يفتح بـــها الحالبين من أعلى بينما تفتح من أسفل بفتحة مجرى البول الداخلية والتي تقود لقناة مجرى البول وهى قناة عضلية ليفية مخاطية بطول ٢٠ ســـم تفتـــح فـــي القضيب بالذكوربينما بالإناث يصل طولها ٤سم وتفتح بفتحة البول الداخليـــة أسفل البظر (Clitoris) . والكلية عضو معقد تشريحيا ووظيفيا فـــهي تفـــرز الفضلات وتنظم أتزان العناصر (Homeostatic) وتتحكم في الإليكتروليتـــات و أتزان الحمض – قاعدة (Acid – Base equilibrium) كما أنها أهم مناطق تكوين الهرمونات المؤثرة في الوظائف الأيضية الجهازية وكذلك المواد المحفزه .



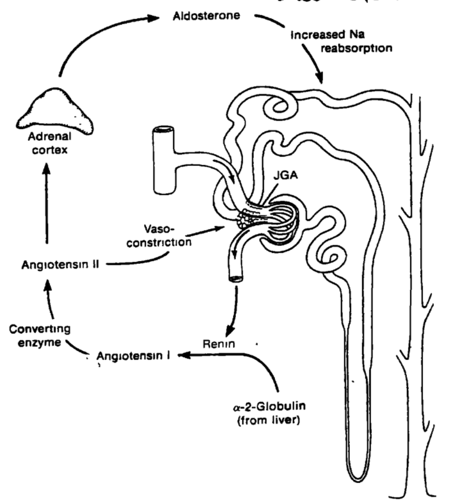
شكل رقم (١٢-١) : رسم تخطيطي يبين موقع الكلى والإمداد الدموي لها

ولذا فإصابة الكلى أو تسممها يؤثر على بعض أو كل العوامل السابقة بجانب النقص الذي تعكسه في مقدرتها على التخلص من الفضلات خاصة النيتروجينية كزيادة النيتروجين بالدم (Blood Ŭrea Nitrogen :BUN) أو زيادة الكيرياتيتين فى بلازما الدم كمؤثر إكلينيكي لتسمم الكلى كذلك المحافظة على تركيب الدم ثابت باستخلاص المواد الإخراجية من الدم وطرحها بالبول كذلك تخليص الدم من الماء الزائد مما يعيد تثبيت الضغط الإسموزي . و إعادة إمتصاص (Reabsorption) بعض المكونات الرئيسية كخلايا الدم و البروتينات و الجلوكوز فيحافظ على مكونات الدم ثابتة.



شكل رقم (١٢-٢) : قطاع طولي في الكلي

□ وأكثر من ذلك فالتيار الهابط في الإنبيب و إعـــادة الامتصـــاص و/أو إفراز الصوديوم و الكلوريد يأخذ مكانه .



شكل رقم (١٢-٣) : الرينين - الشد الوعائي التغذية الرجعية للعقد
(Renin-angiotensin feedback loops)

حيث يتكون جهاز (Juxtaglomerular apparatus) من الخلايا المفرزة للرينين المتمركزة في الشرينات المصدرة (الموردة) بالخلايا الإسموزية الحساسة بالأنابيب البولية حيث ينفرد الرينين بإنقباض الشرينات الموردة الراجع لإنخفاض الضغط في الأوعية و تركيز الملح المنخفض في الإنبيب البعيد و الذي يقود إلي زيادة في الأنجيوتنسين ٢ والألدوستيرون حيث ينبه الأخير إنتقال الملح لخارج الأنابيب البولية

- وبمجرد أن يمتد الإنبيب البعيد فإن إعـــادة الامتصـــاص لمجموعـــة مختلفة من المواد تأخذ مكانها مرة أخرى خاصة المواد ذات الذوبان فـــي الليبيدات بدرجة معقولة .
- وتبعا لتركيز الهرمونات المضادة للتبول(Anti diuretic hormone) فـــإن إعادة امتصاص الماء خلال الخلايا البين نسيجية تأخذ مكانها بالأنـــابيب المجمعة .

والشكل التالي رقم (١٢-٤) يوضح كيف أن تتدفق السوائل يمكـــن أن يؤثر على تركيز الأيونات في الأنبيب وهنا تظهر سميتها ومنـــها يظـــهر أن الإفراز و إعادة الامتصاص للأنيلين لا تأخذ مكانها عقب الترشـــح الكبيـــى حيث يرتفع تركيزها بالإنبيب بزيادة إعادة امتصاص الماء أكثر .

أما الشكل (ب) فيبين كيف أن تركيز حمض بارا-أمينو هيبوريـــك (فـــهي مادة تفاعل نظام النقل العضوي) يتغير وهو ما يعنى أن تأثير تركيز إعـــادة امتصاص الماء يدفع بتأثير الإفراز النشط من الدم خلال البول . وكميات مـــن اليوريا (ج) يعاد امتصاصها في الإنبيب الأقرب وتخرج مرة أخرى في عقـدة هنلي وتعاد امتصاصها مرة أخرى من القناة المجمعة ، أما الأســـيتومينوفين (د) فيعاد امتصاصه بالإنتشار فالغشاء البينى ليس منفذ بقوة لها لـــذا يرتفـــع تركيزها بشدة بنهاية الإنبيب .

أما الفيناسيتين (ه) فتنتشر بسهولة عبر الغشاء فلا تتركز . كمـــا يظـــهر الشكل تأثير عامل أس تركيز أيون الهيدروجين لسائل الإنبيـــب علـــى مـــادة بروفيناسيد (و،ز) فلا تتفكك على الإطلاق عند انخفاضه فـــلا تتمكـــن مـــن المرور خلال غشاء الإنبيب ، و بارتفاعه تظهر عليها شـــحنة فـــلا يمكنـــها عبور الغشاء . في حين الشكل الأخير يشير لما يحدث في غيـاب (ADH) حيث تفرز كمية كبيرة من الماء حتى أن تركيز الأنيولين فى نهاية الإنبيـــب تكون قليلة .

ويشير الفحص العيني لمقطع سهيمي بالكليـــة (Sagittal section) لوجـــود منطقتين بالكلية :

١-المنطقة الخارجية : منطقة اللحاء :القشرة (Cortex) :

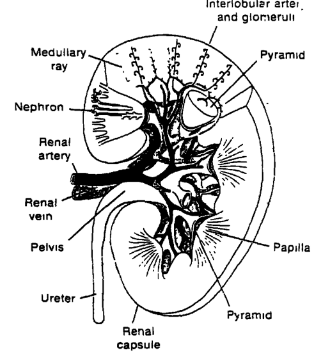
ويحيطها من الخارج غشاء ليفي يسمى بالمحفظة وتشغل الجزء الأ ـــبر من الكلية وتستقبل معظم الدم المحمل بالغذاء والملوثات المتداخلة معه.

شكل رقم (١٢-٤):رسم تخطيطي يوضح مقارنة لتركيزات عدد من المواد الغريبة في البول

وتحتوى القشرة على كريات مليبجى (مليون ونصـــف كـرة / كليــة) تجرى بها الأنيبيات الملتفة القريبة والبعيدة ، شكل رقـــم (١٢-٥) . ونظـــرا لأرتفاع معدل سريان الدم إليها فإن النسبة الأكبر مـــن السـموم والملوثــات ستصلها أكثر من المنطقة الداخلية (النخاع) .

٢-المنطقة الداخلية :منطقة النخاع (Medula) :

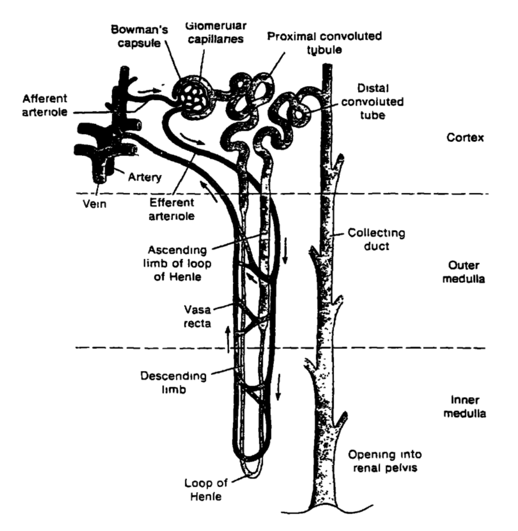
وتشغل جزء أقل من قشرة الكلية وتحتوى على الإنيبيات الجامعـــة و التي تتجمع بشكل أهرامات (حلمات) تسمى بأهرامات مليبجى حيث يوجـــد أثنى عشرة هرم / كلية .



شكل رقم (١٢-٥):مقطع سهيمي في الكلي

ونظرا لإنخفاض معدل سريان الدم بها فإن نسبة ما يصلها مـــن السـموم أقل بكثير من الأولى . وتجويف النخاع يسمى بالحوض والذي تصـــب فيـــه الأنابيب الجامعة للبول نقطة نقطه حيث يبدأ الحالب .

وتتركز وظيفة الكلى فـــي وحدتــها التشــريحية الوظيفيــة : النفـــرون (Nephron) شكل رقم (١٢-٦) حيث لكل عنصر مكون له وظائفه المختلفـــة والمتخصصة :



شكل رقم (١٢-٦):الوحدة الوظيفية للكلي : النفرون والإمداد الدموي له

١-العنصر الوعائي(Vascular element) :

ويشمل الشرين المورد والمصدر (Afferent & Efferent arterioles) ويخدمــا في نقل الفضلات والمواد من خلال تفرعهما لفروع دقيقــة كوســادة تنتــهي بالكبية (Glomerule) ثم يرجعا مرة أخرى الدم إلى الشرين المصدر لإعــادة الإمتصاص فيصل الدم للنفرونات بالشرين المورد ، شكل رقم (١٢-٧) .

و بعض من الدم يرشح و يدخل في الإنبيب بينما ينساب الدم الباقي فــي الشرين المصدر وبعد عدد كبير من الدورات حول الإنبيبات و التــي تســمح

بالتلامس المركز بين الدم و الخلايا الإنبيبية يتجمع في الوريد الفصي (Inter lobular arteriole) فالحجم الكلى للدم يدور خلال الكلية حوالي ٣٠٠ مرة / يوم .

٢-الكبية (Glomerule):

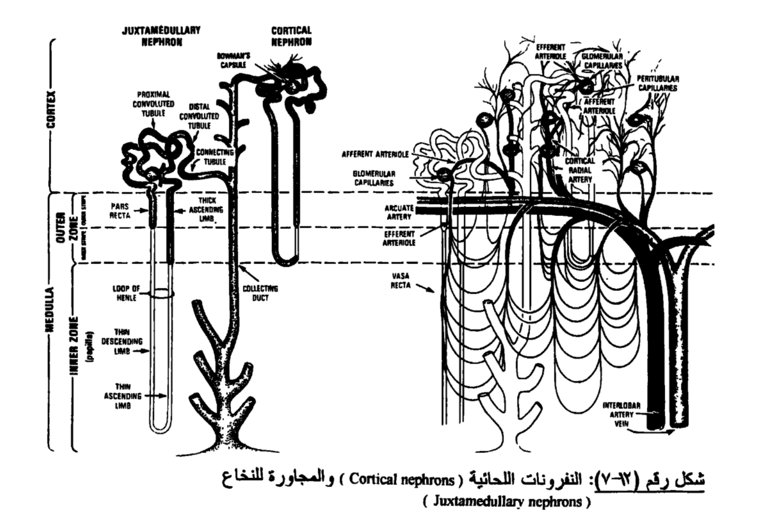
حيث يتفرع الشرين المورد لفروع أدق فأدق تنتهي بوسادة عنقودية (Tuft) تسمى بالكبية داخل النهاية المنتفخة من النفرون والمسماة بمحفظة بومان فهي وسادة من الشعيرات الدموية تقع بين الشراين الوعائية النشطة ، أي أنها شعيرات دموية كثيفة عنقودية مغلفة بكبسولة بومان (Bowman,s capsule) والخلايا الطلائية أو المسماة بخلايا بودوسيت (Podocyte) بكبسولة بومان و هذه الخلايا تكون نتوءات تكون في مجموعها شبكة دقيقة حيث الفتحات بين هذه الخلايا تسمح بحدوث عملية الترشيح.

وتتكون الخاصة الشعرية هنا من ثلاث طبقات و التي تؤكد عملية الترشيح الكبي حيث يتكون المرشح الأول من طبقة من الخلايا الطلائية الداخلية تتخللها فتحات (Fenestrated) صغيرة بدرجة تمنع خلايا الدم من المرور ومنها يمر الراشح إلى الغشاء القاعدي الذي يمسك بدورة كل الجزيئات الكبيرة خلفة .

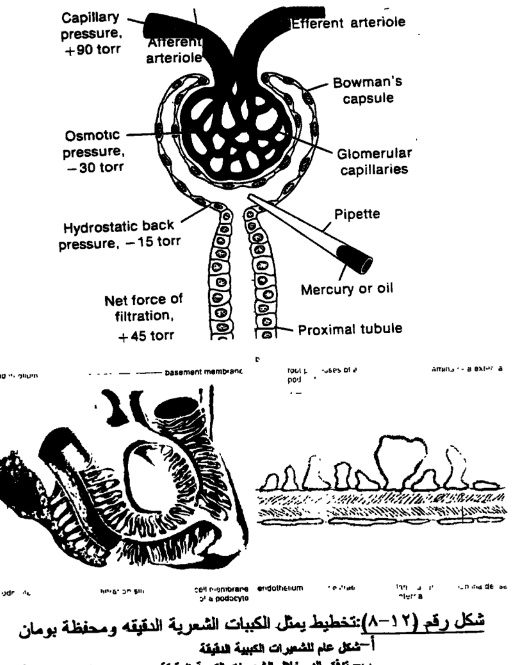
ثم الطبقة الأخرى من الخلايا الطلائية ودورها في عمليات الترشيح غير معلومة بالتفصيل للآن ، شكل رقم (١٢-٨) .

وينساب الراشح المتكون في الكبيات بالتبعية خلال الأنبوب الملتف الأقرب خلال عقدة هنلى (Henle,s loop) إلى الأنبوب الملتف الأبعد وأخيرا يصل إلى القناة المجمعة (Collecting tube) والمؤدية إلى الحالب .

و يغطى غشاء خلايا الإنبيب القريب و المحد لمحفظة الأنبيب : غشاء المحفظة (Lumenal membrane) بخملات دقيقة كحافة الفرشاة (Brush border)



شكل رقم (٧-١٢): النفرونات اللحائية (Cortical nephrons) والمجاورة للنخاع (Juxtamedullary nephrons)



شكل رقم (١٢-٨):تخطيط يمثل الكبيات الشعرية الدقيقه ومحفظة بومان

أ-شكل عام للشعيرات الكبيبة الدقيقة

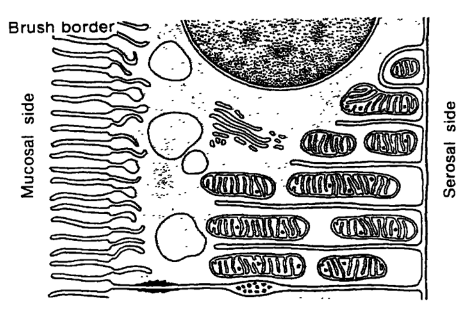
ب- تدفق الدم خلال الشعيرات الكبيبة الدقيقة و مروره خلال جدرها نتيجة ضغط الراشح :

حيث تحتجز كرات الدم بالخلف بواسطة الطبقة الطلائية

بينما المكونات ذات الوزن الجزيئي العالي تحتجز بالغشاء القاعدي

ج-قطاع عرضي خلال الغشاء المرشح في الكبية موضحا عليه البيانات

بينما يظهر عدد كبير من الإنبعاجات و البروزات وهـــو مـــا يعطـــى مساحة سطحية كبيرة تسمح بالتبادل السهل مع الدم ، شكل رقم (١٢-٩) .



شكل رقم (١٢-٩): رسم تخطيطي لخلايا الإنبيب القريب
حيث سطح الغشاء المواجه لمحفظة الأنبيب القريب للنفرون بهيئة خملات دقيقة لزيادة مساحة المسطح كما تظهر الميتوكوندريا متركزة بالقرب من السطح المصلي.

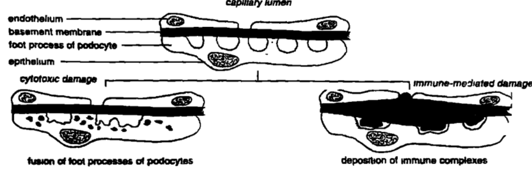
وكما سبق فمسامية الشعيرات الدموية الدقيقـــة حيـــث تـــتراوح الثقـــوب المنتشرة بها بين ٧٠-١٠٠ أنجستروم و تعمل كمرشح إختياري (Selective filtration) يتم فيها الترشيح الكببى (Glomerular filtration) للإخـــراج البولـــي الناتج من العديد من العمليات المعقدة التي تحدث في الكلية مرتكزة في ذلـــك على حجم وشحنة جزيئات المواد المارة من الثقوب وأحجام هذه الثقوب حيث يترشح خلالها البلازما بما فيها من ماء و فضلات و مواد عضويـــة و غـــير عضوية وجلوكوز بالترشيح السلبي (Passive filtration) كخطـــوة أولـــى فـــي تكوين البول تحت الضغط الهيدروستاتيكى للـــدم (حيـــث أقطـــار الشـــريان المصدر أقل من المورد ولذلك يتولد ضغط داخل الكبية يصل إلى ٧٠ ملـــم ز بدلا من ٣٥ ملم ز كقوة دافعة محركة للمواد بالدم لتصل لتجويـــف محفظـــة

بومان) والمؤثر في معدل الترشيح الكببى فتتأثر به المواد الحيوية والسموم المخرجة للعنصر الأنبوبى (النفرون) . بينما لا تمر (لا تترشح) خلايا الدم وجزيئات البروتين الكبيرة (الأنزيمات) التي تبقى وتتحرك مع الدورة الدموية في حين فائض الماء و الأملاح الغير عضوية وبعض المواد الأساسية للجسم كالفيتامينات و الجلوكوز الزائد عن حاجة الجسم تتجمع في صورة بول في النفرون ومنة للقناة المجمعة فالحالب ثم يخرج نقطة فنقطة للمثانة كما سبق .

ومتوسط الترشيح الإختيارى للمواد المذابة بالبلازما يتراوح بين ١٢٠-١٣٠ ملل دم/دقيقة أي مايعادل ٨٠ لتر/يوم/إنسان يبلغ وزنة ٧٠ كيلو جرام.

وينبعج غشاء المحفظة عند قاعدة الخملات ليكون قنيات (Canaliculi) وعندها تتكون الحويصلات الدقيقة (Small vesicles) تحتوى على كميات قليلة من الراشح وبعد تبرعمها (buded off) تنتقل للخلايا المحتوية على ميتوكوندريا عديدة والموجودة بصفة أساسية عند جانب الغشاء القاعدي الجانبي (Basolateral membrane) والذي يظهر فيه أيضا الليسوسومات وهو ما يشير لإمكانية إنهيار الجزيئات الحيوية بالخلايا . والتفاعل الإضطرابي للشحنة الكهربية بسطح خلايا البودوسيت بالكبيات ربما يزيد كمية السيتوبلازم وتتقلص العمليات الحيوية ويسمى بالدمج أو الصهر (Fusion) .

ويعرف إنتشار الإضطراب في الكبيات:مرض الكبيات(Glomerulo pathy) بعدة أشكال تتميز أساسا بالفساد (Degeneration) وبدون تغيرات إلتهابية ويطلق على بعض هذه التغيرات أسم (Glomerulo nephrosis) وتتميز بتفاعلات إلتهابيه تسمي بإلتهاب الكبيات (Glomerulo nephritides) شكل رقم (١٢-١٠).



شكل رقم (١٢-١٠) : مرض الكبيات النفرونية المؤدية لتغير في النفاذية

والتغيرات الفسادية غالبا ما تتبع بالتهاب ، فكثير من أمراض الكليـــة ناتجة عن معقدات بين مولدات التضـــاد (Antigen) و الأجســام المضـــادة (Antibodies) حيث تنفذ من الكبيات وتتراكم مسببة تغيرات مرضيـــة ربمـــا تصاحب بالتغيرات التالية :

١. يؤدى النشاط الاسموزي الغروى (colloid osmotic) للبروتينـــات إلـــى مرورها خلالها ربما لتثبيط إعادة الامتصاص للمواد الذائبة والماء مـــن الإنبيب الملتف الأقرب وفى بعض الحالات يتمدد التجويف (Lumina) .
٢. احتواء الإنبيب الأقرب على قطرات شفافة هلامية (Hyaline droplets) وهى ليسومات متضخمة مملوءة بالبروتين .
٣. فساد هيدروبى و دهنى بخلايا الأنبيب (Tubulonephrosis).
٤. إلتهاب وتليف في الأنسجة البين نفريدية (Interstitial nephrites) وربما تؤثر التغيرات الأنبوبية في الكبيات : فإنسداد التجويف الأنبوبى والنـــاتج عن الركود البولي في النفرون و إنتفاخ كبسولة بومان تـــؤدى لضمـــور الكبيات وتصلبها (Sclerosis) .
٥. تغيرات أنبوبية لا يصاحبها تغـــير فـــي الوظـــائف البوليـــة كـــتراكم الصبغات والدهون و البروتينات و المسماة بالفساد النفرويدي أو الفســـاد الكبيي (Nephrosis) و التي تقسم إلي :
   ٥-١- فساد الكبيات (Glomerulo nephrosis): وهى إضطراب نتيجة زيادة المادة الخلوية نتيجة ترسيب المعقدات المناعية أو الجلوبيولينات المناعية (Anti-basment mem. Immunoglobulines) .
   ٥-٢- فساد الإنبيبات (Tubulonephrosis) : في حالات تراكم الجليكوبروتينات البولية (Renal amyloidosis : Amyloid nephrosis) و الذي غالبا ما يتمركز في الكبيات والأنسجة البينفرجية بين الأنبوبات وفى بعض الحالات يتمركز في النخاع البولي (Medullar amyloidosis) .

والتحلل النشوى (Amyloidosis) ربما يحدث أساسا في الكبيـــات أو فـــي النخاع أو في كليهما . أما التحلل النشوى الكبيـــي (Glomerulo amyloidosis) غالبا ما يصاحب بتشوه نفريدى (N. syndrome) . وترسب المعقدات المناعيـــة في الكبيات يكون مرئي بالميكروسكوب الفلوروسيني حيث تكون المعقـــدات واضحة بالمادة الفلوروسنتية حيث تكون هذه المعقدات أجزاء مضيئة .

وبإرتباط الجزيئات الصغيرة و المترشحة خلال الكبية بجزيئـات كبـيرة حاملة كجزيئات البروتينات فلا تمر خلال ثقوب الكبية ولا تظـهر بالراشـح ويصبح الجزء الحر المتاح للإخراج ولكن عند إنفرادها منـها يحـدث لـها إستعادة من خلال حدوث إرتباط عكسي ، فإن الجزيئات المتحررة والمنفـردة منها تظل حرة وفى حالة أتزان مع الجزيئات التي ما زالت مرتبطة .

وتعد الكبية موقع أولى للتأثر بالعديد من السموم و الملوثات البيئية فـهي المانع الأول الترشيحي (غشاء قاعة الكبيات) مـن حيـث التغـيرات فـي النفاذية حيث يطرأ تغير في الشحنات الكهربية على هـذا الغشـاء المتـأثر بالسموم مما يغير بدورة قدرة الغشاء على طرد الجزيئات المشحونة .

فالسموم والملوثات البيئية القطبية الذائبة في البلازما لا تـزال بالترشـيح الكبىي ثم تتركز في الأنبيب حيث يتم إخراجها بإعادة الامتصـاص أنبوبيـا بالبول وهو ما يعتمد لحد كبير على معدل الإذابة الكلوية ويعتمد بدوره علـى معدل إمداد الكلية بالدم وهنا تكون متاحة لعمليات الترشيح والمعتمـدة علـى الجرعة ومعدل الامتصاص ودرجة القطبية والإرتباط بالجزيئات الكبيرة .

بينما تمر وتتوزع السموم والملوثات البيئية ذات الطبيعة المحبة للدهـون : الليبوفيلية (Lipophilic nature) بعدد كبير من أنسجتها وبسرعة عن السـموم والملوثات البيئية القطبية . و بعد مرورها و توزعها يتم تمثيلـها لممثـلات أكثر قطبية تعاد للدورة الدموية بسرعة وتكون جـاهزة للإقـتران وبالتـالي إخراجها فمعدل التمثيل للسموم الليبيدية له دور هام في معدل الإخراج .

أما جزيئات السموم المرتبطة ببروتين البلازما فلا تزال بالترشيح الكبىي و ربما تكون مادة للإفراز الأنبوبي لارتباطها العكسي فإذا أرتبـط جـزيء السم ببروتين البلازما إرتباطا عكسيا وكانت مادة السم مادة إفـراز أنبوبـي فأنها سوف تخرج بالكلية وأغلب المواد الغريبة سوف تتفكـك مـن مواقـع الارتباط لقيام الإتزان المرتبط/الحر في البلازما فالجزء الحر سيصبح جـاهز للإفراز الأنبوبي وهكذا حتى تزال جزيئاته من البلازما .

وفي الجانب الآخر فإن المركبات الغـير قطبيـة بالبلازمـا وبتركـيزات معنوية ربما لا تكون غير عكسية الإرتباط و لكن تمتص علـى بروتينـات البلازما و تزال بدون إخراج وهذا النقص في الإخراج يعزى إلى أن هـذه المركبات ذات طبيعة محبة للدهون : ليبوفيلية ولهذا فإذا كـانت هـي مـادة الرشح الكبىي فأنها تكون جاهزة للامتصاص و العبور خلال أغشية الخلايا و

ستكون إعادة امتصاصها سلبية كنتيجة للتدرج في تركيزها المتولـــد بإعـــادة الامتصاص الأنبيبى للراشح الكبيى.

وتعد عملية إزالة السموم خارج الجسم بمثابة عمليات ترشيح سلبي مـــن الكبيات (Passive glomerular filtration) وانتشار سلبي من الأنـــابيب (Passive tubular diffusion) ثم إفراز نشط من الأنـــابيب (Active tubular Secretion) ، فكما سبق فالكلية تستقبل ٢٥% مما يضخة القلب من دم و ٢٠% منة يتـــم ترشيحه عند الكبيات حيث ثقوب جدرها ذات قطـــر يبلـــغ ٤٥ أنجســـتروم و تسمح بمرور جزيئات تتراوح وزنها الجزيئيى في حدود ٦٠٠٠٠دالتـــون وغالبا ما تكون معظم السموم ذات أحجام صغـــيرة تســـمح ثقـــوب الكبيـــة بمرورها بالترشيح وتبقى بالتجاويف الأنبوبية حيث يتم إفرازها و يحدث لـــها إعادة امتصاص سلبي من الأنابيب المكونة للنفرون ثم تنتقل لتيار الدم.

وعموما فمعظم الإفراز الكلوي سواء أكان بالترشيح أو بالإفراز الكلـــوي أو بإعادة الإمتصاص الكلوي أو توافيق منهم تؤدى لإزالة جزء من جزيئات السم الواصل للكلية مع الدم :

١–فالأنيولين و الكربوهيدرات العديدة (السكريات) لا ترتبط بـــبروتين البلازما و لا تفرز بالأنابيب و لا يعاد امتصاصها ولكن تدخـــل للبـــول مـــن خلال نظام الترشيح ويعود الماء للدورة بدون الأنيولين أي أن الكلى تنظـــف حجم كبير من البلازما من الأنيولين و الســـكريات بعمليـــات الترشـــيح ثـــم امتصاص الماء مرة أخرى (إعادة امتصاص) وهو ما يسمى بحجم التنظيـــف : حجم الترويق : (Clearance volume) وهو الحجم النظري للبلازما والمـــزال منة كل المواد / وحدة الزمن .

٢–عديد من المواد يتم إعادة امتصاصها مع سائل البلازما بعد الـــترويق ويكون الحجم المنظف من البلازما أكبر من الحجم المترشح في حين تكـــون النسبة للمواد المفرزة من الكلى إلي حجم البلازما المنطف أكبر مـــن معـــدل الترشيح الكبيى (GFR) فنظريا كل المواد التى تصل للكلي يمكن إزالتها مـــع الأخذ في الاعتبار أن معدل تدفق بلازما الكلي ٦٠٠ملل / د ويمكن أن يكـــون معدل الترشيح الكبيى ١٢٥ مللم / د .

٣–ويعد السد التنافسي (Competitive blocker) لنظام نقـــل نشـــط أو تغـــير إتزان حمض – قاعدة هام في آلية الإخراج مع الأخذ في الاعتبار أن جـــزء

من السم الغير مرتبط ببروتينيات البلازما هو الذي يترشح بينما الصورة المرتبطة والحرة تكون معدة للإفراز .

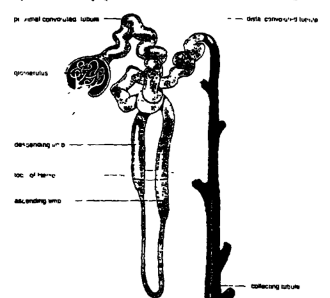
٤-لا تعطى عملية الترويق فكرة معلومة عن المعدل الذي ينخفض به تركيز جزيئات السموم بالبلازما بالإخراج الكلوي لذا يحتاج لمعرفة الحجم الظاهري للتوزيع والذي كلما زاد كان مستوى السم بالبلازما أبطأ فإذا كانت جزيئات السم تخرج بنظام الترشيح الكبيبى بمعدل١٢٥ملل/ د وفترة نصف عمر المركب ١٦ دقيقة لوزع في البلازما ٣ لتر ولكن سيحتاج إلى٢١٠ دقيقة ليوزع على ماء الجسم كله (٨ لتر) .

٣-العنصر الأنبوبي (Tubular element) :

ويتألف العنصر الأنبوبي من :

٣-١-الأنبوب الملتف الأقرب (Proximal Convoluted Tubule : PCT) :

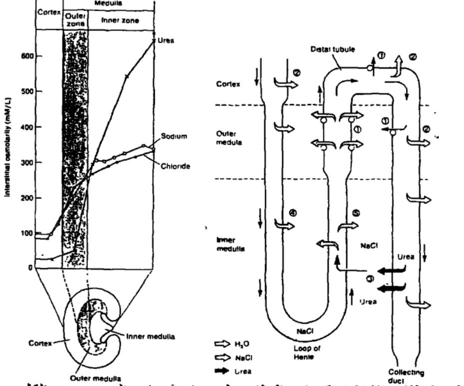
يتمركز الأنبوب الملتف الأقرب باللحاء ويرسل الأنبوب المستقيم (Parse recta) والطرف الصاعد والهابط من عقدة هنلي (Ascending & Descending limb) لحوض الكلية (Pelvis) شكل رقم (١٢ -١١) .



شكل رقم (١٢-١١):العنصر الأنبوبي للوحدة التشريحية الوظيفية للنفرون

الأنبوب الملتف الأقرب و الأبعد الطرف الصاعد والهابط لعقدة هنلي

ويقوم الأنبوب الملتف الأقرب بإعادة الامتصاص خاصة لأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد وهى ثاني عملية هامة بعد الترشيح الكبيبي (لأن الحجم اليومي لمترشح الكبيات يعادل أربعة أمثال حجم ماء الجسم الكلي و يحتوى على مواد مذابة (Solutes) مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية والملح الضروري للعمليات الفسيولوجية العادية للكائن فإن معظم الراشح الكبيبي و مكوناته يمكن إسترجاعها ، شكل رقم (١٢-١٢) .



<u>شكل رقم(١٢-١٢)</u>:تركيزات المذاب:اليوريا وآيونات الصوديوم والكلوريد علي طول المحور اللحائي النخاعي لكلي الثدييات :

حيث : أغلب الزيادة في تركيز اليوريا تحدث عبر النخاع الداخلي
أغلب الزيادة في تركيز كلوريد الصوديوم تحدث عبر النخاع الخارجي
مجموع التوزيع الإسموزي لأيونات الصوديوم و الكلوريد تساوي تركيز اليوريا في النخاع
تعتمد الحالة الثابتة للتدرج علي تفاوت النفاذية والإنتقال النشط بمناطق النفرون المختلفة
أما إنموذج التدفق المتعاكس المتعدد (Renal counter-current multiplier model) حيث
التدرج الإسموزي في اللحاء النخاعي يأخذ وضعه نتيجة التراكم النشط لكلوريد الصوديوم والسلبي لليوريا

وتنقسم خلايا الأنبوب الملتف الأقرب إلى ثلاثة مناطق واضحة وهى :
الجزء الأول من الأنبوب الملتف الأقرب (PCT1) : وهى أيضا خلايا الجزء
الجزء الأوسط من الأنبوب الملتف الأقرب (PCT2)
الجزء الأخير من الأنبوب الملتف الأقرب وهى الممثلة للجزء المستقيم كما بالجدول التالي رقم (١٢-١) والذي يوضح وظائف هذه الخلايا المتخصصة:

جدول رقم (١٢-١):تقسيم خلايا الأنبوب تبعا لوظائفها المتخصصة :

أسم الخلايا	المواد المعاد إمتصاصها بها	إفرازها	وظائف أخرى
خلايا الجزء الأولى من الأنبوب الملتف الأقرب (PTC1)	أيونات الصوديوم والكلوريد والكالسيوم والفوسفات والبوتاسيوم و اليوريا وحمض اليوريك والأحماض الأمينية والجلوكوز و الخلات	حمض اليوريك والأحماض و القواعد العضوية	الإلتهام و الإلتقام و أخذ و هدم البروتين مكونة أمونيا
خلايا المنطقة الوسطى و الأخيرة (PTC2)	كميات صغيرة من أيونات الصوديوم و البوتاسيوم و الكالسيوم و الفوسفات و اليوريا و الأحماض الأمينية وحمض اليوريك و الجلوكوز و الخلات		
الجزء المستقيم (Pars recta: PR)	البيكربونات وكميات صغيرة جدا من أيونات الصوديوم و الكلوريد و البوتاسيوم والفوسفات و اليوريا و حمض اليوريك و الأحماض الأمينية و الجلوكوز و الخلات	ربما اليوريا	هدم البروتين

وتتضمن عملية إعادة الامتصاص عدد من العمليات الغير مترابطة فكلا من الآلية النشطة والسالبة و بدرجات مختلفة ومتفاوتة التخصص تتضمنها عملية الامتصاص :

١. تفرز الأحماض العضوية بطريقة أو آلية نشطة بعد إرتباطها بحمض الجليكورونيك أو حمض الكبريتيك (فيزداد وزنة الجزيئي بعد الارتباط بمقدار ١٩٣ و ٩٨ على الترتيب في حين أن ارتباطها بالجليسين أو التايرين أو الجلوتاثيون يزيد بمقدار ٧٤ و ١٢٤ و ٣٠٦ على الترتيب بعد الإرتباط) وهنا يكون إفراز هذه الأحماض السامة المقترنة بالبول أكثر من الصفراء فالإفراز الصفراوي للسموم المقترنة يكون مع الأوزان الجزيئيه الأكبر من ٣٠٠ أي أن السموم والملوثات البيئية ذات الأوزان الجزيئيه المنخفضة تكون بالبول بينما السموم والملوثات البيئية ذات

الأوزان الجزيئيه الأعلى من ٣٠٠ تكون بالإفراز الصفراوي أما جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي العالي جدا يكون إفرازها خارج الجسم عــن طريق البراز .

٢. تفرز الأحماض الضعيفة و التي في صورة ليبيدية أو محبة للدهـــون أكثر من صورتها بشكل متأين أي أكـثر إسـتعدادا للإنتشـار السـلبي وتوزيعها على الأنسجة المختلفة خلال أغشية الجدر الخلوية الأنبوبيـة (ويجب الأخذ في الاعتبار أن درجة حموضة التجويف الأنبوبي تجعل هذه المواد متأينة بعض الشيء وبالتالي غير قادرة على الانتشار وهنا تنتشـر بآلية الانتشار الإصطيادي (Trapping diffusion) لذا فالسـموم ولملوثـات البيئية ذات معامل التوزيع العالي بين الدهن والماء يحـدث لـها إعـادة امتصاص سلبي مرة أخرى ويكون إخراجها بصورة ضئيلة فـي البيئـة المائية كالبول والصفراء وذلك قبل تمثيلها أوليا تسهيلا لنواتج أكثر قطبية يعاد إمتصاصها في الأنابيب الكلوية أو الأمعاء .

٣. أما جزيئات السموم ذات الطبيعة الليبيدية كالهيدروكربونية الكلورونيـة والكرباماتية العضوية والفثالات والفيتوتوكسينات والميكوتوكسينات فيتـم تمثيلها وهدمها قبل إخراجها لمركبات أصغر في وزنها الجزيئي أو أكـثر قطبية بالكبد أو ترتبط بنواتج تمثيل حيوية قطبية قبل أن يتم إخراجـها و لهذا فمعدلات الإخراج غالبا ما تعكس صورة معدلات التمثيل الحيوي .

٤. تنتشر جزيئات الملوثات البيئية والسموم الحامضية الضعيفة إنتشـارا بسيطا خلال الأنابيب و بعد ترشحها بالكبية يحدث لها إعادة امتصـاص بالإنتشار السلبى لإخراجها وهذا ما يستغرق وقت طويل ، حيث أنة بعـد أن تترشح لا يحدث لها امتصاص سلبي ولحسن الحـظ يحـدث تمثيـل للأحماض الضعيفة لأحماض أقوى فتزداد صورتها المتأينه فيمنع إعـادة امتصاصها بالأنابيب و تخرج في البيئة المائية في البول .

٥. تفرز السموم و الملوثات البيئية القاعدية القوية بآلية نشطة بالإضافـة لآلية سلبية لإفراز السموم القاعدية الضعيفة حيـث أن إخـراج السـموم القاعدية في البول يكون في مدى واسع : فإذا كان البول حـامضي فـإن ذلك يلعب دورا هاما في إخراج القواعد لتأينها بوسط البول الحـامضى (بينما تخرج جزيئات السموم و الملوثات البيئية الحامضية بصورة أكـثر إيجابية عما إذا كان البول قاعدي) وتطبق هذه الظـاهرة عنـد عـلاج

حالات التسمم بمركب الفينوباربيتال (سم حامضي ضعيـف :pk a=٧.٤) حيث تخرج صورته المتأينه بالبول و المتأثرة بأحداث تعديل في درجـــة الحموضة عن طريق العلاج بمواد قلوية مثل كربونات الصوديوم التـــي تجعل البول قلوي أيضا عند التسمم بالسليسيلات (Salicylate) فإن التعجيل بالتخلص منها يكون بواسطة كربونات الصوديوم . أي أن السموم تخـوج إلي البول بآلية إخراج نشط فهناك عمليتين أنبوبتين للإخراج :

للكاتيونات العضوية كالأحماض

للكاتيونات العضوية كالقواعد

فمركب بارا- أمينو هيبيورات (p- Amino Hippurate : PAH) يكون في الشكل البروتوني (prototype) لأي مادة تخرج بواسطة نظام النقل للأحماض العضوية . أما مادة ن-ميثيل - نيكوتين أميد (N-methyl nicotine amide :NMA) يكون في الصورة القاعدية .

وهذه الأنظمة تظهر أنها كافية في الأنبوب الأقرب (Proximal Convoluted Tubule : PCT) وعلى النقيض في المترشح فإن السموم المرتبطة بالبروتينات تكون متاحة جدا للإنتقال النشط ، وهذه العمليات لها نفس صفات نظام الإنتقال النشط لذا فمركبات مختلفة تتنافس مع مركبات أخرى للإخراج وهو ما حدث في الحرب العالمية الثانية مع مركب البنسيلين .

٦ . أما بالنسبة لجزيئات السموم البيئية المرتبطة بالبروتينات فتنتقل نقلا نشطا تنافسيا فأثناء الحرب العالمية الثانية ومع كثرة طلب الجنود على مركب البنسيلين و الذي يفرز سريعا من الكلية بآلية إخراج الأحماض العضوية وهو ما أدى بالأطباء إلى استخدام حمض بروبن (Proben) مع البنسلين لينافسه على الإخراج فيمكن بذلك إبقاء البنسلين فترة أطول .

٧. وبالنسبة للسموم والملوثات البيئية القطبية يلاحظ أن المركبات قصـــيرة الامتصاص كمبيـــدات الحشـــائش الأيونيـــة تـــزال بـــالإخراج ســـريعا كالباراكوات (Paraquat) والدياكوات (Diaquate) ، لذا فجرعتـــها عـــن طريق الفم تزال بالبراز بينما نفس الجرعة ولكن بالحقن عن طريق الـــدم تزال سريعا

أما جزيئات السموم القطبية سريعة الامتصاص بالجهاز المعد معوي فتزال بالبول قبل أن تمثل مثل مركب ٢و٤-د(2 ,4 -D) ومركب

٢و٤و٥–ت (T–5 ,4 ,2) والمركبات الفينولية المهلجنة . في حين نجد أن إضافات الغذاء (Food additives) وصبغات الطعام (Food dyes) وكذلك السكارين و السيكلاما فهي مركبات سريعة الامتصاص بالمعدة وتتواجد بعد خمس دقائق بالبول عقب تناولها بالفم .

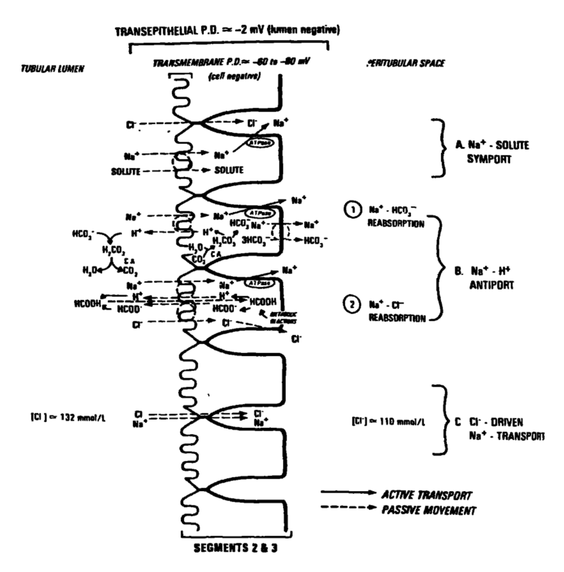
٨ . ويقوم كذلك الإنبوب الملتف الأقرب بإعادة امتصاص ٦٥–٩٠% من باقي البلازما المترشحة بالكلية حيث يعاد امتصاص الجلوكوز وبعض الكاتيونات كالهيدروجين والبوتاسيوم والبروتينات صغيرة الوزن وعدد من الأحماض العضوية و الأحماض الأمينية و الأمونيا بآلية نشطة

٩ . تتم إعادة امتصاص الماء و أيونات الكلوريد بآلية سلبية بالضغط الإسموزى و التدرج الكهروكيميائى المتولد بالانتقال النشط للصوديوم و البوتاسيوم (حيث تعد أنابيب هنلي المسؤولة عن ميكانيكية الضغط و آلتي بواسطتها تنظم اسموزية السائل في الأنابيب المجمعة (فالماء المتبقي و إعادة امتصاص الأيون تحدث في الانبيب الأبعد : Distal convoluted tubule) (DCT والقنوات المجمعة حيث معدل الامتصاص ينظم لتثبيت التركيز الأسموزى للدم) شكل رقم (١٢–١٣) .

١٠. أما بالنسبة لجزيئات السموم فقيرة التمثيل (Poorly metabolism) فتعد عملية الهلجنة (Halogenation) طريقة فعالة في تثبيط عمليات التدهور الطبيعية و الكيميائية للمركبات الهيدروكربونية الحلقية و عديدة الحلقات في نفس الوقت تزيد من صفاتها المحبة للدهون ويزيد الوزن الجزيئى مما يقلل من تطايرها ، لذا توجد كميات لابأس بها مخزنة في الأنسجة الدهنية و أنسجة الكبد (ددت– ديلدرين–ميركس–كيبون–بيقينول–نفثا لينات– بنزين عديد الهالوجين) وذلك تبعا لميلها للدهون .

فوجود ذرات الهالوجين تمنع أو تعيق تمثيلها فلا يمكن إخراجها ولهذا تخزن في الأنسجة الدهنية بالجسم . فـــالممثلات فقــيرة القطبيـــة تخــزن وبتركيز عالي في الكبد وبعض الأنســـجة الحمــــراء (Lean tissues) ويتـــم إخراجها بالبراز ويرجع ذلك للاتزان السلبي مع الصفراء ومحتويات الأمعاء الرفيعة وكميات ضئيلة منها تخرج في البول .

١١–وتستهلك آلية عملية امتصاص أيونات الصوديوم و الكلور النشطة طاقة وتتم بامتداد النفرون (عدا عروة هنلى) حيث تنتشر أيونات الصوديوم خلال قنوات الصوديوم سلبيا بحافة أهداب خلايا الإنبيب ثم تنتقل بالنقل



شكل رقم (١٢-١٣) : آليات إعادة الإمتصاص لأيونات الصوديوم :

النشط لخارج الخلية فتصل للفجوة بين الخلايا بواسطة مضخة الصوديوم – البوتاسيوم الواقعة على سطح خلايا الإنبيب المواجه للفراغ الواقع بين الخلايا . وتتبع أيونات الكلور أيونات الصوديوم سلبيا حسب التدرج الكهروكيميائى الحادث بفعل الصوديوم و نفس الشيء ينطبق على جزيئات الماء الذي يتبع كلوريد الصوديوم و يسترجع الماء في الإنبيبات بالاسموزية فيهبط تركيز الصوديوم في تجويف الإنبيبات ويستمر نقل الصوديوم ويشكل كلوريد الصوديوم المعاد امتصاصه ٢٥% من الكمية الكلية المترشحة .

وبالنسبة لعقدة هنلى الصاعدة والهابطة تخضع لهرمون (Vasoperssin) المضاد للبول (Anti-duretic Hormone : ADH) حيث ينظم نفاذيـة المـاء بـهذه الأنسجة و عند إنعدام الهرمون تغلق قنوات الماء بالأنبيب البعيد و القنـوات المجمعة و يصبح الإدرار البولي مخفف جدا لاستمرار إعـادة امتصـاص الصوديوم وتفتح قنوات الماء في وجود الهرمون ويمر سلبيا بعد امتصـاص الصوديوم ويكون حجم الماء قليل والبول شديد التركيز حيث أقصى تركـيز للبول بكلية الإنسان ١٤٠٠ ملليمول / لـتر (فـالفضلات اليوميـة كاليوريـا والكبريتات والفوسفات المطروحة بالبول حوالي ٦٠٠ملليمول) وعليه يكـون أقل حجم للبول/يوم=١٤٠٠/٦٠٠ =٠,٤٤ لتر وبجانب هذا الفقد والبـالغ ٠,٥ لتر يفقد الجسم بالجلد والرئتين حوالي لتر ماء وبما أن الجسم ينتج٣٥٠ ملـل ايض فإن أقل كمية يحتاجها يوميا للمحافظة على اتزان الماء هي ١.٢ لتر.

١٢- أما إنعدام هرمون الألدوستيرون الإستيرويدى(Steroid Aldosterone) و المسيطر على إفرازه من القشرة الكظرية نظام (Renin Angiotensin) يعـاد امتصاص ٩٨% من أيونات الصوديوم المترشحة بالكليتين ويحدث تغير فـي سرعة الترشيح الكببى لتغير سرعة إعادة امتصاص الصوديوم وتعرف بآليـة التوازن الكببى الإنيبيى (Glomerulo tubular Balance) أما إعادة امتصاص ٢% المتبقية من أيونات الصوديوم (٣٣,٤جم/يوم) تقع تحت سيطرة الألدوستيرون حيث يحث تخليق قنوات إضافية للصوديوم بالأغشـية المبطنـة للإنيبيـات البعيدة و قنوات التجميع فتؤدى لسرعة إعادة الامتصاص لأيون الصوديوم .

١٣-أما الرينين (Renin) فهو بروتين سكري هاضم تنتجه خلايا غديه قـرب الكبية وتحول بروتين البلازما (Angio tenesinogen) إلـى (11 Angiotenesin) المحفز لقشرة الغدة الكظرية لإفراز الألدوستيرون و الـذي يسـيطر علـى إفرازة الرينين ويؤدى إلي:

١٣-١-إنخفاض ضغط الشرايين الكلوية الموردة لقلة حجم السائل الخارج

١٣-٢-قلة تدفق أيون الصوديوم خلال الإنيبيب البعيد (قرب الكلية)

١٣-٣-التحفيز السيمبثاوى للكلية ودوران مركب كاتيكول أمين

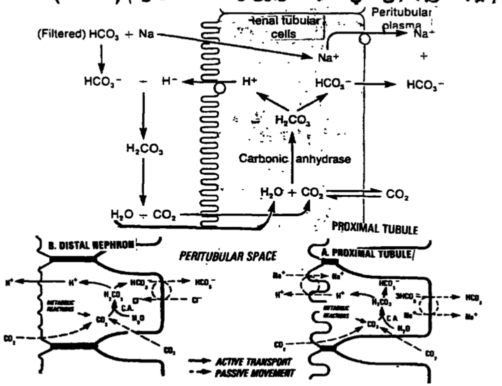
١٣-٤-البروستاجلاندينات (Prostaglandines)

١٤-وتنظم الكليتان توازن الحمض-قاعدة برفع أو خفض تركيز البيكربونات بالبلازما بالإضافة إلي ايض أيونات الهيدروجين والصوديوم والفوسفات والنشادر :

١٤-١-فالأشخاص النباتيون يطرحون بول قاعدي بسبب أملاح الأحماض خاصة للبوتاسيوم والفواكه الحمضية وعندما تمثل الأحماض تترك أيون البيكربونات .

١٤-٢-أما الأشخاص آكلة اللحوم يطرحون بول حامضي لإنتاج جزيئات حمض الكبرتيك الناجم من تحطم حمضي السيستين والميثيونين .

١٥-يعاد امتصاص ٩٠% من البيكربونات المترشحة من الكبيبة بخلايا الإنبيب الأقرب بينما يعاد امتصاص ١٠% بعروة هنلي والإنبيب الأبعد لعدم نفاذية أغشية خلايا الإنبيب لها بعكس الكلور خلال إفراز أيونات الهيدروجين من قبل الإنبيب القريب. بينما في تجويف الإنبيب تتحد أيونات الهيدروجين بالبيكربونات المترشحة الناتجة من كسر الحمض بإنزيم كاربونيك أنهيدريز بالإنبيب القريب إلى ثاني أكسيد الكربون والماء ، شكل رقم (١٢-١٥) .



شكل رقم (١٢-١٥):آلية إمتصاص وإعادة امتصاص البيكربونات بالإنبيب حيث ثاني أكسيد الكربون الناتج من عمليات الإيض يتفاعل مع الماء مكونا حمض الكربونيك بملامسة إنزيم كاربونيك أنهيدريز الذي يتحلل بدورة بعد تكوينه إلى بيكربونات و هيدروجين يفرز عن طريق عمليات تبادل الصوديوم-هيدروجين

١٦-يعاد امتصاص الجزء المتبقي من الماء والأيونات بالإنبيب الملتف البعيد والأنابيب المجمعة ويكون معدل الامتصاص نظم ليحافظ على التركيز

١٧-أما السموم والملوثات البيئية فيعاد امتصاصها بآلية سلبية تتحكم فيها نفس الأسس المتحكمة في مرور الجزيئات عبر الأغشية فتمر السموم المحبة للدهون (الليبوفيلية) أسرع من جدر الأغشية عن جزيئات السموم القطبية (الهيدروفيلية) لذا نجد أن الإخراج الكلوي للسموم الدهنية أقل .

١٨- مما سبق يتبين أنه بالنسبة لإعادة الامتصاص و الإفراز فنجد أنه بعد دخول الراشح الإنبيب تبدأ عملية إعادة الامتصاص لبعض المواد :

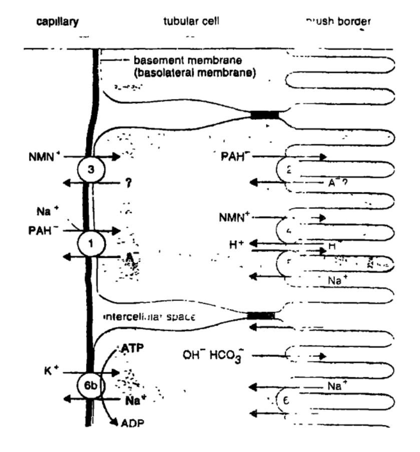
١٨-١-ففي الجزء القريب بالإنبيب يعاد امتصاص الجلوكوز و ٨٥%من كلوريد الصوديوم والماء حيث يحدث امتصاصها بالنقل النشط والذي يحتاج إلى طاقة (ATP) بينما ينقل الماء سلبيا عقب التدرج الإسموزى وتكون سعة الامتصاص للجلوكوز محدودة فأي زيادة منه بالراشح الكبدي تسمح بإفرازة في البول :بول سكري (Diabetes mellitus) في نفس الوقت يعاد إمتصاص مواد أخرى كالأحماض الأمينية و فيتامين (ج) .

١٨-٢-أما النقل بالإلتقام (Pinocytosis) فهي طريقة خاصة في الأخذ ، فالراشح الكلوي الموجود في القنيات يكون محبوس في الحويصلات المتبرعمة وتنقل إلى الخلايا وبداخل الخلايا فإن الحويصلات تلتحم مع الليسوسومات وتنهار المواد الموجودة في الراشح (بروتينات) .

١٨-٣-أما التحلل الخلوي الداخلي (Endocytosis) تتم بنفس الطريقة لكنها تتضمن مستقبلات ترتبط مع بعض مكونات الراشح بعد تكون الحويصلات الكيسية الداخلية (Endocystic vesicles) .

١٨-٤-أما النقل التجويف/خلايا (Transport Lumen / Tubule) فيتم بالنقل المباشر من خلايا الإنبيب لمحفظة الإنبيب ويتوسطه نظام نقل الأنيونات و الكاتيونات العضوية وغير العضوية ،شكل رقم (١٢-١٦) والمجدولة بالجدول التالي رقم (١٢-٢)

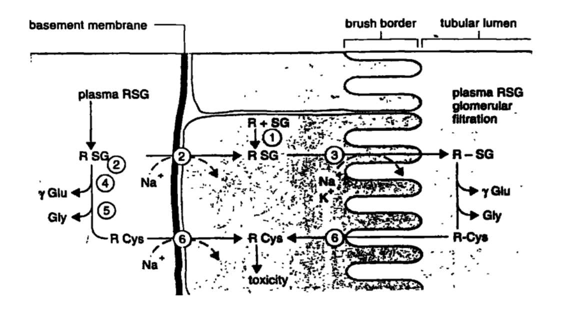
١٨-٥-وتعد أنظمة النقل لأقترانات الجلوتاثيون و السيستيئين هامة من الناحية التوكسيكولوجية البولية فبعض المواد ذات الجهد السام تصل للكلية خلال هذا الطريق ، والشكل التالي رقم (١٢-١٧) يوضح التفاعلات المختلفة لهذا النوع من الانتقال .



شكل رقم (١٢-١٦): رسم خطيطي يوضح خلايا الإنبيب القريب مع عدد من أنظمة النقل التي تتم خلاله

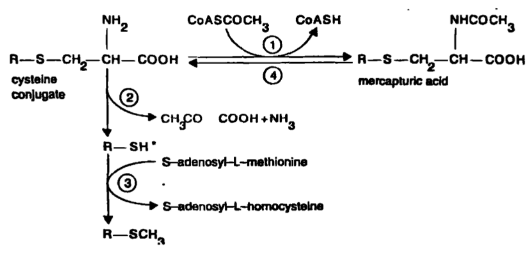
جدول رقم (١٢-٢) : بعض المواد داخلية المنشأ والغريبة وطرق نقلها:

مواد داخلية المنشأ منقولة بأنظمة النقل العضوية	مواد غريبة منقولة بآلية النقل النشط
كولين – أسيتيل كولين – كيرياتينين – دوبامين – إيبينفرين – نور إيبينفرين – جوانيدين – ميثيل جوانيدين – ثيامين – هيستامين – هيدروكسي تريبتامين – ميثيل نيكوتين أميد	مورفين – أتروبين – نيوستجمين – بروكايين – كينين – تترا إيثيل أمونيوم – تولازولين – ديميرول – ميكاميلامين – أيزو بروتيرينول



شكل رقم (١٢-١٧) : تخطيط يوضح أخذ أقترانات الجلوتاثيون (RSG)
و إقترانات السيستئين (.R-cys) بخلايا الكلي

فأقترنات الجلوتاثيون تؤخذ بالخلايا مباشرة أو تنـــهار أولا فـــي الراشـــح لمقترنات السيستئين ثم تؤخذ ففي الخلية تفاعل يتضمن أنزيم بيتا - ليبيز- β (Lipase) ويتكون جزيئ مع مجموعة ثيول نشطة،شكل رقم (١٢-١٨) .



شكل رقم (١٢-١٥) : تمثيل السيستئين المقترن

١٨-٦-الأخذ السلبي (Passive uptake) : بجانب النقل النشط فإن هنــاك نقــل آخر وهو الأخذ السلبي من الإنبيب فالمواد المفرزة عند بداية الإنبيب تنتشــر في الخلايا بأسفل الإنبيب (Lower down) لأن أس تركيز أيون الــهيدروجين مختلف . وتمنع إعادة الامتصاص للمواد في الكلية الفقد في الجزيئــات ذات الوزن الجزيئ المنخفض لمكونات الدم . و إفراز المواد الذائبــة فــي المــاء والممتصة بسهولة و التي تتضمن نواتج الفضلات داخلية المنشــأ كاليوريــا والمواد الغريبة خاصة السموم والمحتمل أنها قد مثلت أو أقترنت كالعقــاقير ، وأكثر من ذلك فالكلية تتضمن في تخليق البروستاجلاندينات (و التي تميــل للعمل موضعيا) والهرمونات كالرينين(Renin) .

الباب الثالث عشر

إستجابة الكلى
للسموم والملوثات البيئية

تتراوح إستجابة الكلى للسموم و الملوثـــات البيئيـــة (Environmental pollutants) بين زيغ كيميائي حيوي غير مدرك بصورة تغير طفيف بمقـدرة النقل كظهور مؤقت للجلوكوز والأحماض الأمينية بالبول أو غـــزارة البـول (Ploy urea) أو نقص سعة التركيز (Concentration capacity) أو فشـــل كلـــوي (Frank renal failure) أو احتباس بالبول (Anurea) أو أرتفاع النيتروجين بـــالدم (Blood Nitrogen Urea : BNU) أو موت موضعي : تتكرز (Necrosis) لخلايـــا الكلية أو تخريب أو موت مســاحي تتكـــرزي (Massive necrosis) . وهـــذه التغيرات قد تكون عكسية (Reversible changes) أو تغيرات دائمة (Permanent changes) أو تغيرات مميتة (Lethal changes) وتحدث بإحدى الطرق الآتية :

- انقباض الأوعية الدموية (Vaso constriction) :

حيث يؤدى انقباض الأوعية الدموية لنقص سريان الدم بالكلية و بالتـــالي نقص معدل الترشيح بالكبيات فيقل بدورة معدل سريان البول فيؤدى لزيـــادة النيتروجين بالدم و بالنهاية تؤدى لفقر دم موضعي (Tissue Ischemia) وهـــو بدورة ما يؤدى لفقدان الوظيفة و تدمير الأنسجة .

- تغير في نفاذية الكبية و ذلك لتأثر الكلي بالسموم النفرويدية
- حدوث تبادل أو إتحاد لهذه الاحتمالات و هنا يؤثر السم على آلية النفاذية أو على إعادة الامتصاص أو الإفراز إلى حد أن المقدرة العادية للإنبيب و التي تعمل كحاجز للإنتشار تتغير .

وترجع حساسية الكلية العالية للسموم إلى كونها عضو ديناميكي لســريان الدم العالي بها والذي يبلغ ١٢٥-١٣٠ ملل / د(أي بمعدل ١٨٠ لتر دم/يـوم) وحوالي ثلث ماء البلازما الذي يصل للكلية يرشح من الأملاح للمحافظة على وظيفتها الطبيعية تحتاج لسحب كميات كبيرة من مواد الإيض و الأكسيجين .

وكنتيجة لزيادة معدل سريان الدم خلالها فإن تواجد أي مركب غريـب أو سام بالدورة الدموية سوف يمر خلالها ويتركز بالإنتبيات بتركيز أعلى عمـــا كان موجود بالدم و علية فأي تركيز لمادة غير سام بالكلية يصبح تركيزهـــا سام بعد إعادة إمتصاصها بالكلية .

ويتم تركيز أي مادة سامة بالكلي بإحدى الطرق التالية :

١. إفراز المواد بطريقة فعالة خلال الأنابيب فتتجمــــع بخلايـــا الإنبيـــب الأقرب وبتركيز أعلى من البلازما مما يعرض الخلايا لتركيز عالي قـــد

يكون سام وبالمثل فأي مركب سوف يعاد امتصاصه ولو بطريقة سلبية من البول للدم سوف يمر بخلايا النفرون بتركيز عالي فيسمم الخلايا.

٢. تمر أي مواد موجودة بأنابيب البول خلال عقدة هنلي والقنوات المجمعة بالنخاع كذلك ميكانيكية التيار العكسي بالنخاع يحجز ويتصيد بعض الجزيئات كالسموم مما يؤدى بدورة لتركيز عالي بتجويف النفرون

٣. تؤثر التغيرات بالجهاز العصبي السيمبثاوى بدرجة ملحوظة على وظائف الكلى كمقاومة الأوعية الكلوية الدموية و إفراز الرينين مما يؤكد أن نشاط العصب الكلوي يؤثر مباشرة في وظائف الإنبيب الأقرب .

٤. يؤثر ارتفاع درجة الحرارة على كمية البلازما(الجفاف) فيقل الترشيح الكبدي ويقل الهرمون المضاد لإدرار البول (Antiduretic hormone) فيتركز البول لدرجة قصوى و معه أي مادة سامة كذلك .

٥. حساسية الكلى للعوامل الخارجية و المؤدية لنقص الدم و ضغطة : صدمة (Shok) أو النزيف فيكون إسكيميا و بالتالي عجز كلى وظيفي .

٦. يتأثر الأنبوب الملتف الأكبر كثيرا بتدفق معظم الدم بالكلية له كذلك وظيفة الإفرازية النشطة وكبر مساحة تجويفه يجعل السطح المعرض منة للسم كبير علاوة على حساسيتها الذائدة لبعض العناصر الثقيلة كالكروم .

٧. يرجع تلف الأنبوب المستقيم خاصة لعنصر الزئبق والسيفالوردين أما عقدتي هنلي فهي مكان تلف السموم ذات التأثير المسكن مثل فيناستين و الأسبرين كذلك المواد المؤثرة أيضا في نخاع الكلية كالفلوريد .

٨. تعد القناة المجمعة للبول حساسة لمعظم السموم خاصة المضادات الحيوية كالتيراميسين .

٩. أما سمية النفرونات خاصة في حالة المواليد الحديثة (New born nephrons) حيث أدى تعاطى كميات كبيرة من العقاقير (كالسيلسيلات) و مركب تتراكلور داى بنزو توكسين (TCDD) و الإفراط في تعاطى فيتامين (أ) وبعض الأدوية خاصة أثناء فترة الحمل وما قبل الولادة لتغيرات عميقة بالكلي (تشوه - استسقاء) فعند تغذية الفئران الحوامل على مركب داى فينيل أمين أو بأخذ جرعات كبيرة من الهرمونات الاستيرويدية أدى لظهور حويصلات عديدة (Polycystes) بكل المواليد .

و يؤدى مركب دينوسب (Dinoseb) و الباراكوات (Paraquate) و مركب تتراكلور داى بنزو توكسين (TCDD) لحدوث تغيرات في نقل (PDH)

بكلي المواليد الحديثة الغير مكتملـــة ، فـــإذا حـــدث اســتبعاد لبعـــض الكيماويات ببطيء فتكون أكثر سمية لهم في حين أن مركب سيفالوردين (Cephaloridine) سام بالكلي بالبالغين وغير سام لحديثي الولادة حيـــث لا تستطيع كليتهم تركيزه لعدم اكتمال تطور و نمو الانتقال النشـــط و لكـــن عند إعطائهم مواد منبهة والمطورة لآلية الانتقال النشـــط تبـدأ ظـــهور أعراض التسمم الكلوي سريعا (Nephrotoxicity) بالســيفالوريدين إلا أنـــه يمكن منع حدوث التسمم الكلوي بحمض (Proben) والمتنافسة على تثبيط امتصاصها خلال الكلى .

تعويض الضرر الكلوي (Renal damage compensation) :

للكلي قدرة فائقة على تعويض النقص بالكتلة البولية(Renal mass) ففي وقت قصير وعقب إزالة لإحدى الكليتين فإن الأخرى تقوم بالوظيفة كاملـــة دون أن تعاني أي نقص وهذه المقدرة الفائقة تظهر كمشكلة عند محاولـــة تقيـــم أثـــر السموم النفرويدية عليها فجرعة واحدة من سم حاد مهين نفرويـــدي (لكنـــها غير مميتة) تؤدي لتغير حاد بالوظيفة الفسيولوجية للكلـــي وذلـــك لحـــدوث تغيرات تركيبية ولكن سرعان ما تعوض الكلية نفسها في فترة قصـــيرة فـــلا تظهر أعراض واضحة يمكن إظهارها بإختبارات الكلى .

وعلية فتقيم الكلى بالاختبار الكلاسيكي عقب المعاملة بجرعة واحدة حـــادة بفترة طويلة ربما لا يظهر أي تغير بينما هناك تخريب قوى بأنسجتها كذلـــك فربما عقب التعاطي المزمن لا تظـــهر تغـــيرات وظيفيـــة بمقـــدرة الكلـــى التعويضية .

وفيما يلي أمثلة للسموم النفرويدية المتخصصـــة (Specific nephrotoxic poisons) وكيفية تخلص (Elimination) الجسم منها :

١. المعادن الثقيلة (Heavy metals) :

تعد أغلب العناصر المعدنيـــة ســـموم قويـــة للنفرونـــات فجرعتـــها المنخفضة تسبب ظهور الجلوكوز(Glucose urea) والأحماض الأمينية بـــالبول (Amino acid urea) وغزارة البول (Poly urea) . أما زيادة جرعاتـــها فتـــؤدي لموت موضعي : تنكرز كلوى (Renal necrosis) مع إحتباس بالبول (Anurea) وزيادة النيتروجين بالبول (Blood Nitrogen Urea : BNU) ثم الموت .

وتنصب ميكانيكية عملها على تسمم النفرون لتأثيرها على تخريب خلايـــا نسيج الأنبوب الملتف الأقرب وإمتلاء تجويف خلاياه بمواد بروتينية مؤديـــة لإنسدادة تدريجيا فيزيد الضغط داخل التجويف فينخفض معدل ترشيح الكبيات وربما يمكن توضيح إنخفاض معدل الترشيح الكبيى عـــن طريـــق النفاذيـــة المتزايدة للانيبب تجاه الكبب مثل الأنيولين فالترشيح يمكن أن يحـــدث بينمـــا الإنيبب لم يعد حاجز فعال لإعادة الامتصاص للأنيولين مؤديا لنقص معـــدل الترشيح الكبيى فيحدث له تسرب قليل ولكن بتنـــاقص إعـــادة الامتصـــاص فهبوط معدل الترشيح الكبيى والرجع لنقص النفاذية الكبيبة ونقص تتدفق الدم

وللتغلب على تسمم النفرويد يتم أخذ غذاء عالي الملوحة فيؤدى إلى نقص إنفراد الرينين (فميكانيكية تضاد الرينين:Renin angiotensim فرضت لشـــرح ميكانيكية انقباض الأوعية ولم يقبل هذا التفسير فكثير من البحاث افـــترضوا تتدخل البروستاجلاندين الكلوي في الانقباض الوعائي فغيابه يؤدى لتغـــيرات في الوظيفة الكلوية خاصة بالأنبوب الأقرب عند تعرضه للعناصر الثقيلة) .

وربما ترجع سميتها للنفرون كاستجابة إلى اتحاد الإسكيميا الثانوية مـــع الانقباض الوعائي والسمية المباشرة للخلية نفسها .

وتقوم الكلى بعدة ميكانيكيات لحماية نفسها من العناصر الثقيلة فتعرضـــها لجرعة منخفضة يؤدى لتراكم تركيزات معنوية بالأنسجة الكلوية قبل ظـــهور الأعراض الفسيولوجية السليمة فتتبه الليسوسومات(Lysosomes) بمســـتويات منخفضة من الجرعات المزمنة ونتيجة ذلك تتراكم مستويات من العناصر بها وربما يرجع ذلك لواحد من الميكانيكيات التي تشمل الخلايا الداخلية الليسومية (Lysosomal Endocytosis) نتيجة تكوين معقد الـــبروتين المعدنـــي للعضيـــات المسممة كالميتوكوندريا أو ارتباط الليبوبروتين الحامضى مع معدن العنصـــر خلال الليسوسوم بالإضافة للإندوبلازم الشبكي الناعم المتوالد(Proliferate) في خلايا الأنبوب المستقيم الأكبر عقب التعرض للزئبق مثلا [أما الطرف ألقمـــي (Apical extrusion) وكتلة الاندوبلازم الشبكي ربما تعزل الزئبق من الكلى] .

أما عند التعرض للتركيزات العالية ربما تغمـــر هـــذه الميكانيكيـــات و الناجمة بوضوح من استجابة الخلايا للإصابة .

والعديد من السموم المعدنية (العنصرية) يتوسط آلية فعلها السام إحلالـــها محل عنصر آخر من نفس السلسلة الكيميائية فتبعده عـــن الـــدور الطبيعـــي الفسيولوجى مما يؤدى لإضطراب وظيفي فسيولوجى (كالفلورين و الزرنيـــخ

و الاسترونيم) فإحلال أي منهم محل الزنــك أو الحديـد فــي عــدد مــن البروتينات المعدنية .

وأكثر العناصر الثقيلة سمية تكون مادة للتخزين أو الإخراج أو آليــات البقاء كعناصر والتي تحل محلها فالجزء الأكبر مــن جرعــة الفلوريــن أو الزرنيخ أو الإسترونيم تخرج بسرعة بالإفراز البولــي ولكــن جــزء مــن الفلورين والإسترونيم تبقى بالأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان (فمن الواضح الآن أن الجرعات المنخفضة من الفلورين غير العضوي لــها أهميتــها فــي حماية الأسنان من التسوس وأن المستويات المنخفضة من الإســترونيم فــي الغذاء تحث النمو(خنازير غنيا) في حين تكون التأثيرات أقل بأنواع أخرى .

١-١- عنصر الكروم (Chromium) :

يحدث تلوث الهواء الجوى بأبخرة وغبار الكروم (Air fumes & dusts pollutants) خاصة بالمناطق المحيطة بمداخن مصانع الحديد والصلب(حيــث يضاف بغرض إعطاء الصلابة العالية والمقاومة للصدأ) ومصــانع أســلاك ومفاتيح الكهرباء وأدوات الجراحة ومداخن مصانع الطلاء بالكروم وأحبــار الطباعة (كرومات الرصاص) .

وبدخول الهواء الملوث إلى الجسم تبدأ أعراض التسمم فــي صــورة إلتهاب بجلد اليدين والوجه والصدر وبزيادة التركيز الواصل يحتقن ويتــورم الوجه مع ألم وآكلان وهرش وتقرح ثقبي مع خدوش عند منــابت الأظــافر والرسغ وظهر القدم (ثقوب الكروم) كما تسبب أبخــرة حمــض الكروميــك تقرحات بالجفون وحافة الأنف والغشاء المخاطي ثم يثقب الحاجز الأنفي .

وبعد امتصاص الكروم بالأمعاء (١-٢٥% منها) يطرح الزائد منها فــي البول و أثناء خروجه يؤدى لتلف الكلى والكبد و بطئ النمو .

كما يدخل الكروم في تمثيل الكربوهيدرات حيث يحــافظ علــى نســبة الجلوكوز لكونه عامل تحمل جلوكوزي (Glucose tolerance factor) والمســاعد على ربط الأنسيولين بالخلية . كما أن له علاقة بتنظيم الكوليسترول بــالدم ، ولهذا يستفيد مرضى السكر من اضافتة لماء الشرب حيث نقصه يؤدى لعــدم احتمال الجلوكوز وتخلف في النمو ونقص بالجليكوجين واضطراب في تمثيل الأحماض الأمينية مع تغيرات بالأورطى فيرتفع الكوليسترول .

وقد يعطى الكروم عادة كدواء ثنائي البوتاسيوم فالجرعات تحت المميتة (Sub - lethal dose) تؤدى لموت موضعي (تنكرز) بالأنبوب الأقرب (كالزئبق) مع ظهور الجلوكوز في البول (Glucose urea) و أعراض فقر دم موضعي بسطح الكلية و هو ما يؤدي في النهاية إلي فتلف تسيجي .
وكلما زادت الجرعة تظهر السمية خلال الأنبوب الأقرب (كالزئبق) وتظهر السمية المباشرة على خلايا الأنبوب القريب في صورة تغير في المواد العضوية وهذا ما يحدث بإضافتة لتحهيزات الشرائح خارج الجسم .
كذلك يؤدى وجوده لتراكم حمض بارا–أمينو هيبيوريك (P-amino hipuric acid : PHAA) و ن– ميثيل نيكوتيناميد (N-methyl nicotinamide : NMN) بشرائح القشرة الكلوية ، وكلما زادت الجرعة انخفضت قدرة النقل وربما يرجع ذلك التغير في مقدرة النفاذية للغشاء أو التغير في الارتباط البروتيني بداخل الخلايا وانخفاض مقدرة (PHAA) و (NMN) في الحركة بالشرائح .

١–٢– الزئبق (Mercury) :

يتم تلوث الهواء الجوى بعنصر الزئبق في المناطق الصناعية (كمصانع الأجهزة العلمية والمعملية ومصانع مفاتيح الكهرباء والمصابيح والمسابك والمبيدات والمفرقعات والعقاقير ومواد التنظيف والتعقيم ومواد الطلاء وملاغم إذابة الفلزات كالذهب والفضة والصوديوم ومعامل حشو الأسنان) كما يوجد طبيعيا في حمم البراكين و المياه الحارة و مياه البحار .
وعند بلوغ مستواه في المياه إلى ١٠ ميكروجرام / لتر (١ جزء في المليون) تصبح المياه سامة فأقصى تركيز مسموح به في الماء (Maximum Allowable Concentration : MAC_w) هو ٠,٥ جزء في المليون .
ويتحول الزئبق في البيئة من أشكاله المعدنية لمشتقات الميثيل و الداي ميثيل (الأكثر سمية) خاصة بالكائنات الدقيقة اللاهوائية بالبيئات المائية كالأسماك الميتة و البكتريا (*Clostridium sp*) وبالبيئات الهوائية بواسطة بكتريا (*Pseudomonas*) وكذلك الفطريات (*Neurospora*) .
كما يتحول فينيل أو ميثيل أو إيثيل الزئبق إلى فينول وميثيل أو إيثيل بجانب الزئبق العنصري بواسطة البكتريا .وتحت الظروف القلوية ينفرد ميثيل الزئبق إلى داي ميثيل الزئبق المتطاير .

أما تحت ظروف الأكسدة بالأشعة الفوق بنفسيجية Ultra Violet Light (UVL) : فينكسر فينيل الزئبق و ألكوكسي و ألكيل الزئبق إلـــى زئبــق غــير عضوي وتحت الظروف اللاهوائية يتحد الزئبق مــع كــبريتيد الــهيدروجين لتكوين كبريتيد الزئبق شحيح الذوبان و بتعرضه للهواء يتحول إلى كبريتــات ذائبة تمثل حيويا من خلال عملية الميثلة (Methylation) .

ويتميز التسمم المزمن نتيجة استنشاق الهواء الملوث أو عنــد أخــذه بالفم برعشة وتشنج عصبي مع زيادة إفراز اللعاب و ألم وتــورم فــي الفــم واللثة مع نزيف وتنميل اللسان وصمم وضعف البصر والتهاب الجلــد وقــد يؤثر على التوصيل العصبي ببطيء الاستجابة وعدم وضــوح اللهجــة مــع ضيق وكدر واكتئاب وخوف وخجل .

ومركبات الزئبق غير جاهزة للامتصاص بالقناة المعد معوية ولكن عنــد امتصاصها تتراكم بالكلى والكبد حيث تفرز مع البول .

وتعد مركبات الزئبق العضوية (داي ميثيل الزئبق وميثيـــل الزئبــق و خلات الزئبق) كذلك أبخرة الزئبق أكثر خطورة وسمية عن الأشكال الغــير عضوية (والتي يمكن للجسم التخلص منها بإفرازها في البــول وبســرعة) وذلك لأنها تنتشر بسرعة (لكونها محبة للدهون) خلال الرئتين ومنها للــدم والمخ وهنا تحدث أقصى خطورة . في حين أن آريلات الزئبق أقل سمية مــن الأشكال الغير عضوية حيث تنهار إلى مشتقات غير عضوية ، أما ألكيــلات الزئبق فهي أكثر سمية وثبات وبقاء في الأنسجة و بتركيزات عالية في نفــس الوقت فذوبانها في الدهون يعطيها ميل للأنسجة العصبية أكثر ويؤدى لظــهور تشوهات خلال إنقسام الخلية كمادة مشوهة (Teratogenic) وزيادة تكرار كســو الكروموسوم لإتحاده مع مجموعات الثيول (-SH) بالإنزيمات فتثبط عـــلاوة لكونها مواد مطفره (Mutagenic) .

ويعد امتصاص جزيئات الزئبق عن طريق المجارى التنفسية أخطـــر عما لو أمتص عن طريق الجـــهاز الـــهضمي ويكـــون امتصـــاص المـــواد اللاعضوية أكثر من المواد العضوية فعنــد وصولــها للشــعيرات الدمويــة المنتشرة على الحويصلات الهوائية تتأكسد لأملاح زئبق قابلة للإنحلال فـــي الدم والبلازما و الأنسجة (ومن الصعوبة تحول مركبات الزئبـــق العضـ يــة إلى مركبات زئبق غير عضوية بالدم والكلية لذا تبقى السموم الغير عضويــة في الدم كميات كبيرة وتتراكم بالكلية و الكبد والمـــخ والطحــال والجــهاز

التنفسي حيث تتراكم المواد العضوية في المخ والكبد بدرجة أكبر من المواد اللاعضوية ويطرح الزئبق ومركباته في البول والبراز والعرق واللعاب .

ويؤدى استنشاق هواء ملوث بالزئبق وبتركيز يتراوح بين ١٢٠٠-٨٥٠٠ ميكروجرام/متر٣ لتسمم حاد على الجهاز الهضمي والكلية مع صعوبة بالتنفس وإنحلال الدم وتشنج بالوجه وإرتجاف الأصابع والعين ثم الموت . أما دخوله عن طريق الفم فيؤدى لألام معوية مع قيئ وإسهال وصداع وظهور بول زلالي (Albuminurea) وتورد الغدد وإلتهاب أغشية الفم والمعدة وتتكون باللثة خطوط سوداء وتتساقط الأسنان مع تقرحات بالشفاه .

ويتركز الزئبق بالكلية لدرجة أن٨٥-٩٠ % من الجرعة تتراكم بالأنابيب المتجمعة والأنبوب الملتف الأقرب والمستقيم والجزء المتسع من عقدة هنلى ولكن لا يخزن بالكبية .

ويتم التخلص من ثلثي الكمية المخزنة بالكلى في البول ويعتمد ذلك لحد كبير على طريقة التعرض كما سبق .

وبدخول الزئبق الجسم سواء بصورة عنصرية غير عضوية كالأدوية المدرة للبول فتؤدى لتلف كلوي للنفرون : مرض الكبيات النفرويدية (Glomerulo nephropathies) وظهور البروتين في البول (Proteinurea) خاصة بعد الاستخدام الطويل مع نقص الأجسام المضادة ضد مكونات الغشاء القاعدي ثم ترسب المعقدات المناعية ولهذا يستخدم كموديل نموذجي بشكل واسع لإحداث الفشل الكلوي الحاد لإنقباض الأوعية والتأثيرات الخلوية المباشرة والأعراض الهستولوجية والهستوباثولوجية والتغير الوظيفي الواضح بالأنبوب المستقيم الأكبر ويكون التأثير أكثر نموذجية على إفراز الجلوكوز الذي يعاد امتصاص معظمه بالجزء الملتف الأقرب للنفرون كذلك كثرة إفراز حمض بارا-أمينو هيبيوريك بالأنبوب المستقيم الأكبر .

أما كونه مولد مضاد (Antigen) فغير معروف آليته بالضبط ومحتمل أيضا أنه يخفض الجزيئات الداخلية المنشأ بطريقة غير مباشرة حتى تتطور أمراض المناعة التلقائية (Auto immune) .

وكلما زادت جرعة الزئبق تظهر الأعراض خلال النفرون الأبعد والميكانيكية البيوكيميائية للتخريب الخلوي غير واضحة ولكن معروف بأنه سم بروتوبلازمي (Protoplasmic poison) نتيجة المواءمة بينة وبين مجاميع الثيول حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH-) في المكونات البروتينية وهو

بدورة ما يثبط عدد كبير من الإنزيمات خاصة الإنزيمات بالميتوكوندريا [كالإنزيمات المرتبطة بالغشاء (ATP-ase)] .

فإعطاء جرعة منخفضة (١ مللج/كج) أدت لموت إختيارى عقب أربعة وعشرون ساعة في خلايا الأنبوب بالقشرة الداخلية مع تأثيرات في الأنبوب المستقيم كتغيرات مورفولوجية كخسارة الأهداب وتشتت الريبوسومات وتكتل الأغشية الملساء بسيتوبلازم خلية الأنبوب الأقرب يعقبها ظهور حويصلات وتشقق أو تمزق غشاء البلازما وموت موضعي بالميتوكوندريا ويصاحب ذلك تغير بحركة الماء والأيونات بأنسجة القشرة ولم تنخفض مقدرة الأنسجة على تراكم حمض باراً- أمينو هيبيوريك حتى ١٦ ساعة من المعاملة .

وينخفض استهلاك الأكسيجين بشرائح الأنسجة حتى موت الخلايا موضعيا وهو ما يؤكد أن أصابة الميتوكوندريا تحدث فقط في نفس الوقت الذي يحدث فيه إضطراب عام وتمزق الغشاء .

ويتم العلاج باستهلاك كمية من اللبن أو بياض البيض للتقيىء كثيرا (٢٠مرة) أما بعد امتصاصه فيكون العلاج بالحقن الوريدي بمركب صوديوم ثيوثينيت ٢-٥ جم ($Na_2 S_2 O_3$) أو ثيوكبريتات الصوديوم ($Na_2S_2O_4$) لتحويلة إلى كبريتيد زئبق لا ينحل .

١-٣-السيلينيم (Selenium) والبريليم (Beryllium) :

كلا العنصرين سامين ولكن الحقن الوريدي للبريليم يؤدى إلى موت موضعي في الخلايا الطلائية للأنابيب البولية خاصة في الثلث الأبعد للأنبوب الملتف وكلاهما يتم إفرازه بالبول إلا أن السيلينيم أكثر وأسرع إفرازا بالبول عن البريليم والذي قد تطول مدة بقائه لمواثمته(Affinity) للرئة والعظم فحوالي ٣٠% من جرعة السيلينيم المتطايرة يتم لفظها بالزفير من الرئتين وجزء من الجرعة يتم إخراجها بالبراز .

ويدخل السيلينيم في تركيب إنزيم جلوتاثيون بيروأكسيديز (Glutathion Peroxidase) و الذي يعمل على إزالة فوق أكسيد الهيدروجين ويمنع تأكسد و تزنخ الدهون . ويوجد أقصى تركيز له في الكبد (١٥ملج) بينما تحتوى البلازما على ١٥٠ ميكروجرام / لتر ووجوده بالإنسان ·قيه مرض كيشان (Keshan) الهادم والمنكرز لنسيج الكبد وتظهر أعراضه كبلادة وتصلب المفاصل وفقدان الشعر بمؤخرة الرأس و العنق .

١ – ٤ –الفلورين والاسترونتيم (Fluorine & Strontium) :

يتم التخلص من معظم جرعة الفلورين والاسترونتيم بسهولة من الكلى ويبقى جزء منهما في الأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان إلا أن الجرعات المنخفضة لها تأثيرها في منع تسوس الأسنان كما أن الجرعات المنخفضة من الاسترونتيم بالفئران تؤدي لزيادة النمو فيها كذلك الحال مع خنازير غنيا .

١ – ٥ –الرصاص (Lead) :

يؤدى الرصاص لسمية وتخريب خلايا النفرويد مع انخفاض في قدرة نقل حمض بارا–أمينوهيبيوريك (PAHA) و ن–ميثيل نيكوتيناميد (NMA) .

ويخزن الرصاص في الكبد والعظام حيث يتراكم بها لفترات تصل لسنوات وطريقة إخراجه من الكلى تعتبر من الطرق النادرة للإخراج .

١ – ٦ –اليورانيوم (Uranium) :

اليورانيوم معدن سام للكلى و يشابه الزئبق والكروم ولكنة أيضا يحدث موت مساحي (massive necrosis) بالأنبوب الأقرب وقد يسبب إحتباس في البول (Anurea) مع زيادة النيتروجين بالبول (BNU) ثم الموت (كما بالكروم في تركيزاته المنخفضة) يشجع نقل الأيونات العضوية خاصة القاعدية .

١ – ٧ –الكادميوم (Cadimum) :

يحدث تلوث الهواء الجوى بأبخرة الكادميوم الناتجة عن أكسدته بالهواء الجوى أو عند تفاعله البطيء مع بخار الماء خاصة بالجو المحيط بمداخن مصانع السبائك والبطاريات والطلاء كمانع للصدأ ومصانع شبة الموصلات وقضبان التحكم في المفاعلات الذرية ومصانع أنابيب البلاستيك (PVC) .

كما يتم تلوث المياه به نتيجة إلقاء مخلفات امصانع في المسطحات المائية خاصة مخلفات مصانع الطلاء ومواسير البلاستيك ، في نفس الوقت فالكادميوم ملوث خطر لتراكمه بأجسام الكائنات النباتية أو الحيوانية كالأسماك والقشريات ومنها يصل أخيرا للإنسان أثناء التغذية عن طريق السلاسل الغذائية (Food chains) .

ويجب ألا يزيد مستوى تركيزه بالمياه عن ١٢٠ ميكروجرام/لتر(٠,١٢ جزء في المليون) فزيادته تجعل الماء غير صالح للاستخدام الآدمي وعند

وصوله لتركيز ٢٠٠ميكروجرام / لتر (٠,٢ جزء في المليون) تصبح الميـاه مميتة حيث تؤدى لاضطراب في النمو العام مع تغير في تركيب الدم .

ويؤدى استنشاق الهواء الملوث به لإثارة الأغشية المخاطيـــة المبطنـــة للقناة التنفسية والحلق فينتج سعال متكرر مع تهيج لأنسجة العين أمـــا زيـــادة تركيزه عن الحد المسموح بـــه (Maximum Allowable Concentration : MAC) يؤدى لجفاف الحلق مع صداع وغثيان ودوار وقيئ وإسهال وهبوط بـــالقلب مع أرتفاع درجة حرارة الجسم مصحوبة برعشة وتورم الرئتيـــن فاختنـــاق يؤدى للموت في حين التعرض المتكرر له يؤدى لســرطان الرئـــة وينتــهي بموت مبكر . أما التسمم المزمن فيكون بصورة انتفاخ بالرئة وتهيج بـــالأنف والحلق وفقد حاسة الشم وتلف العظام (Eti Eti) .

يؤدى الكادميوم لتلف أولى للإنبيبات حيث ينبـــه الكبـــد عمليـــة إنفـــراد الكادميوم من مركباته وتخليق الميتالوثيونين(Metalothionine) من خلال ربـــط الكادميوم مع بروتين ذو وزن جزيئي منخفض وهو ما يزيد تـــأثيره الســـام للخصية ، في نفس الوقت توجد دلائل على أنه يعطى تأثير وقائي للكلية مـــن خلال تفاعلها مع الكادميوم وتكوين الميتالوثيونين والذي ينهار بالتبعية فينفـــرد منة معدن الكادميوم الذي يرتبط مرة أخرى فلا يظهر تأثيره السام فله تـــأثير مركب (paradoxic) كطريقة لحماية عضيات الكلية . ويقلل الكـــادميوم مـــن مقدرة الكلى على استخلاص حمض بـــارا–أمينـــو هيبيوريـــك و ن–ميثيـــل نيكوتيناميد .

ويلاحظ أن ميكانيكية إخراج الفلوريـــن والاســترونيم تـــؤدى لتكويـــن ميكانيكية تتطور لتحافظ على الكادميوم و الزنك بأنسجة الكلى فيـــتراكم بـــها فالتركيزات العالية من الكادميوم تتركز في الكليـــة أولا ثـــم بـــالكبد ولكـــن الحيوانات المتعرضة له بصورة مزمنة يتم إخراجها بصـــورة ضئيلـــة جـــدا بالبول ولمدة تتراوح بين ٦–٧ أسبوع وإذا كان التعرض مستمر فإن إخراجـــه بالبول يمكن أن يحدث له زيادة حادة مفاجئة في الإخراج تصـــل إلـــى مائـــة ضعف المستويات السابقة وغالبا ما يصاحبها ضرر بالكلية خاصة بالأنابيب.

وتعد الطريقة الأولى لإزالة الكادميوم بالقناة المعد معوية حيـــث يعـــزل بواسطة الطبقة المخاطية المعدية والمعوية والإفراز في الصفراء حيث تـــزداد نسبة الكادميوم المخرجة بالمرارة بزيادة الجرعة ودرجة الحـــرارة وتكـــون اكثر مع الفئران عن الأرانب والكلاب .

١-٨-البلاتينيوم (Platinum) :
والمثال الواضح لذلك هو مركب سيس بلاتين والمحتوى على أيون بلاتين ثنائي مركزي في سطح مربع ذو ذرتين كلور في الوضع سيس ومجموعة أمينو) والمستخدم كمادة مضادة للنشء الورمي (Anti- neoplastic) لمعالجة سرطان الخصية والمبيضين والرأس والرقبة وذلك لإرتباطه أو ممثلاته تساهميا مع حمض الديزوكسي نيوكليك فيثبط نمو الأنسجة المنقسمة سريعا .
ويسبب المركب أو ممثلاته تلف في خلايا الأنبوب الملتف القريب والبعيد بمنطقتي القشرة (Cortex) والنخاع (Medulla) حيث تركيزه العالي بهما . وتتوقف سميته لخلايا الإنبيب على الجرعة فالحقن المتكرر أسبوعيا للفئران يسبب ضمور في النفرونات بالقشرة وإنبساط في حويصلة (Cystic) القشرة الداخلية وأنابيب النخاع. كما يؤدى لزيادة إخراج البروتينات في البول مع إنخفاض في إنتقال الأيون العضوى بالإضافة إلى فرط التبول (Polyuria) وزيادة أخراج الماغنسيوم .
ويصعب إرتباط البلاتين بصورته الحرة الغير عضوية مع مكونات الدم كذلك فآلية دخوله الخلية غير معروفة والمعلومات المتاحة عن الآلية التي يظهر بها تأثيره السام قليلة إلا أن الدلائل تشير بأن ممثلاته هي التي تلعب دورها في السمية لموائمتها العالية تجاه مجاميع الثيول .

٢-الهيدروكربونات العضوية الهالوجينية (Chlorinated hydrocarbons) :
هناك كم هائل من المعلومات على هذه المواد من جانب سميتها الكبدية و النفرويدية سواء أكانت هالو الكانات (Halo alkans) أو هالو ألكينات (Halo alkenes ، وقد تحتاج بعض هذه المواد إلي نظام يقوم بتنشيطها وتكوين نواتج وسطية لها تقوم بالسمية ومن أمثلة هذه المواد ما يلي :
٢-١-رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم :
وكلاهما سام للكلى والكبد وسميتهما تتوقف تبعا للنوع والفصيلة والجنس. ويؤديا لتخريب في صورة موت موضعي كبدي فالموت قبل ملاحظة إعتلال الكلية خاصة في الذكور عن الإناث لشدة حساسيتها حيث يكون التأثير هنا على تلف الأنبوب الأقرب ويصاحب ذلك فرط تبول (Polyurea) وظهور كلا من الجلوكوز والبروتين في البول & Proteinurea) (Glucoseurea مما يؤدى لإحتباس البول (Anurea) .

والجرعات الأكبر تؤدى إلى فشل كلوي كما تثبط امتصاص حمض بارا-امينو هيبيوريك بالشرائح الكلوية . وهنا نلاحظ تكون ناتج أيض تنشيطي لهما يرتبط تساهميا بالكلى والكبد لذا فمعالجة الفئران بالفينوباربيتال والبيوتوكسيد بر ويل (من الموت الموضعي نتيجة ارتباطها بالبروتينات خاصة بعد ٦-١٢ ساعة من إعطاء الكلوروفورم) لا يبدو كدليل على التلف إلا بعد ٢٤ ساعة وذلك ليتسنى تحوله للناتج التمثيلي : شقوق حرة Free radicals) كذلك الحال مع مركب البرومو بنزين ومركب تراى كلورو إيثيلين ومركب تراى كلورو إيثان ، فليس معلوم ما إذا كان ممثل معين ناتج هو المسؤول عن التلف الكلوي كما بالكبد يرتبط تساهميا مع البروتينات و الليبيدات عقب تعاطى رابع كلوريد الكربون .

كذلك لا يحدث تلف في الإندوبلازم الشبكي بالكلي ولا يحدث تراكم لليبيدات كما هو موجود بالكبد حيث الوظيفة الكلوية المتخصصة والتي تتأثر به هي وظيفة نقل الأيونات العضوية أما الوظيفة الكلوية المتأثرة بالكلوروفورم فهي الإرتباط مع الجلوتاثيون حيث يحدث إستنزاف له خاصة بعد تعاطى داى إيثيل مالات والتي تجعل الكلية أكثر حساسية للكلوروفورم .

ومما سبق يلاحظ أن الكلوروفورم سام فقط للنفرونات في ذكور الفئران وليس الإناث وربما يعزى ذلك للنشاط الذائد للسيتوكروم ب-٤٥٠ في الذكور عن الإناث وتغير التأثير بالجنس يكون بالخصي(Castration) ثم تعاطى هرمون الأنثى فإنه يزيل حساسيتها للجرعات الصغيرة منه .

أما بالنسبة للهالو ألكينات(Haloalkenes) كالهكساكلورو بيوتا دايين و مركب١و ١-داى كلورو ٢و٢-داى فلورو إيثين (DCDFE) خاصة المركب الأخير والذي عند حقنة للفئران يظهر تكون إيثينيل سيستئين مرتبط بالبول بعد وقت وهذا دليل على أن هذا المركب يقترن أساسا بالكبد مع الجلوتاثيون وهنا يتحول إلى حمض ميركابتويوريك ينقل بالتبعية للكلية .

٢-٢-مسكنات علاجية (Therapeutic analgesics) :

تؤدى المسكنات لتأثيرات مشابهه لرابع كلوريد الكربون والكلوروفورم فتعاطيها بجرعات كبيرة للفئران ولفترات طويلة (كالاسبرين والفيناستين) تسبب إلتهاب وتلف كلوي خلوي نخاعي وفشل كلوي مزمن مع فقد القدرة

على التركيز وربما يرجع ذلك لإحدي نواتج تمثيلها (metabolites) مثل :

- ن- أسيتيل بارا- أمينو فينول
- أسيتامينوفين
- بارا-سيتيمول

والجرعات الحادة منها تؤدى إلى موت موضعي نخاعي وتلف بالأنبوب الأقرب أما الجرعات المعتدلة ولفترة طويلة تؤدى لتسمم أكبر من الفيناسين .

أما في حالة الاسبرين وبعض المسكنات الأخرى فتؤدى لموت موضعي في الخلايا النخاعية الخلالية مع تثبيط تخليق البروستاجلاندين نتيجة تقلص الأوعية الدموية بالوعاء المستقيم حيث يحدث نقص في المتكون داخلي المنشأ منها (Endogenous) في الكلية و التي تلعب دورها كموسعات للأوعية وفي النهاية تقود إلى أسكيميا في النخاع و تنتهي بموت موضعي .

وهناك احتمال آخر بأن الاسيتامينوفين ينشط في الكلية ويكون وسيط قادر على تكوين روابط تساهمية مع الجزيئات الكبيرة بالكلية وهذه الروابط تأخذ مكانها من حيث التأثير على تخليق البروستاجلاندين حيث يكون تأثيرها السام النفرويدى واضح على المرضى اللذين يعانون من نقص كفاءة الكبد فالظروف العادية يكون الاسيتامينوفين ورم حميد بالكبد (Innocuous) .

وعلية فالكلى عادة ما تتعرض لتركيزات منخفضة منه وطالما أن الفعل الواقي للكبد في بعض الحالات يكون غير موجود فإن الكلية تتعرض لتركيزات عالية منة بإستمرار .

أما السيميدين (Cimetidine) والذي يعمل كمضاد لمستقبل الهستامين H2 فيثبط إفراز المواد المضادة للروماتيزم (Anti arrhythmic) مثل مركب البروكايناميد (Procainamide) المؤثر على تركيز البلازما كما أنة يثبط انتقال الكاتيونات العضوية في البول .

وترجع آلية المركبات المسكنة لإعاقة المركبات البادئة بالنخاع عن طريق ميكانيكية عمل البناء المضاد .

والتلف الكلوي الناتج عن تعاطيها بجرعات كبيرة ولفترات طويلة يكون متمثل في فقد الحلمات البولية(Papilla) مع إلتهاب في النسيج البينفرجي مصحوب بتليف و فقد شكل النفرون كلية .

٢-٣-المخدرات (Anesthetia) :

ومن أمثلتها مركب ميثوكسى فلوران (Methoxy flurane) والـذي يـؤدى إلى فشل كلوي وتوازن سلبي للسائل مع زيادة الصوديـوم وزيـادة معـدل الضغط الإسموزي ونيتروجين الدم وعجز المقدرة على تركيز البول وهو مـا يشير إلى عيب في آلية التركيز الكلوي ويبدو أن الفلوريد يتحول إلى فلوريـد غير عضوي وهنا يكون العلاج بواسطة الفينوباربيتال حيث التنشيط الإنزيمـي والذي يقلل من الإيض بخفض التسمم الكلوي .

٢-٤-المضادات الحيوية (Antibiotics) :

تختلف إستجابة الكلى للمضادات الحيوية تبعا لنوع المجموعة التابعة لها:

- فتؤدى جرعات المضادات الحيوية والتي تتبع مجموعة الجليكوزيـدات الأمينية مثل الإستربتومايسين والكانامبسين والجنتاميسين والنيومايسـين على المدى الطويل إلى تلف كلوي حاد مطابق للتغيرات التي تحدث فـي وظيفة الإنبيب الأقرب لتأثيرها السام والمباشر على الكبيات .
- فالجنتاميسين(Gentamicin) له سمية نفرويديـة كتـأثير سـام جـانبي بالإضافة لتأثيره على الطلائية الداخلية للكبيات (الإندوسـيليم الكبيـى) فيعادل الشحنات السالبة الموجودة كما يسبب تغيرات في خلايا الإنبيـب القريب ويرتبط بالفوسفوليبيدات سالبة الشحنة في فرشاة الغشاء ويؤخـذ المعقد الناتج بخلايا(Endocytosis) ويخزن في الليسوسوم فتحـدث عـدة تغيرات بيوكيميائية في إحدي جانبي تركيبة الفوسفوليبيد .
- بينما تؤدى المضادات الحيويـة مـن المجموعـة سيفالوسـبورين) (Cephalosporin كمركب سيفالوريدين(Cephaloridine) فلـه دورة قصـيرة بالبلازما ثم يتراكم بالإنبيب الأقرب والذي ربما ينقل للخلية بنظام النقـل الأيوني العضوي فأخذها بشرائح الكلية تثبط بحمض بارا-أمينوهيبيوريك وعندما ينبه نشاط السيتوكروم ب-٤٥٠ بمعاملة مسبقة بالفينوباربيتال فإن سمية مركب سيفالوريدين تزداد بالأرانب ولا تزداد بالفئران حيث تلعب عمليتي تكوين الشقوق والضغط التأكسدي دورهما في السمية .

ويحمى الجلوتاثيون المختزل الخلية من التأثيرات السامة للمركب كذلك فالحيوانات التي أخذت غذاء منخفض من حيث محتوى السـيلينيوم أو فيتامين ه تكون أكثر جساسية ، فنقص السيلينيوم يعـوق وظيفـة إنزيـم

الجلوتاثيون بيرو أكسيديز بينما فيتامين ه يكون قادر علـــى تكويـن شـقوق حميدة .

أما مركب بروبن سيد (Probencid) فيوقف نقل الأيون العضــوي النشـط خاصة بحديثي الولادة فيكون التسمم الكلوي بها ضعيف وأى عملية تعزز من النقل تزيد من مستوى التسمم وعلية فالمركب ليس سام للفـــئران الصغـيرة السن والتي بها جهاز نقل أيوني عضوي غير متطور تمامـــا ويعـد ممثـل المركب (Metabolite) هو المركب الحقيقي السام.

- أما مجموعة التترا سيكلينات فتسبب تسمم نخاعي وتلف في الإنبيــب الأقرب وفرط التبول مع ظهور الجلوكوز والأحماض الأمينية في البول.
- في حين تسبب مجموعة مركبات البنسيلين والسلفوناميد إلتهاب كلـوي حاد كمركب أمفو تيريسين(Amphotericin) يسبب تغيرات نسيجية بالإنبيب الأقرب والأبعد فإصابة الإنبيب الأبعد تقلل من حموضة الدم ونقص بنقـل حمض بارا-أمينوهيبيوريك ذو العلاقة المبكرة بتليف الإنبيب الأقرب .
- أما مركب سيكلوسبورين أ (Cyclosporin A) وهو المضاد الخامد لفعل نظام المناعة ويتيح القدرة على تنفيذ زرع الأعضـــاء(Transplants) مـع فرصة كبيرة للنجاح فتأثيره الجانبي سام على النفرونات عـــن طريـق خفض الإمداد الدموي للكلى وتغيرات في الطلائية الداخلية والآلية التـــي يظهر بها تأثيراته غير مفهومة حيث تحتاج لجرعات زائدة لإظهارها .

٢-٥-الملوثات البيئية(Environmental pollutants) والكيماويات الزراعية (Agric. Chemicals) :

تتعدد الملوثات البيئية خلاف العناصر الثقيلة من حيث تنوعها ودرجـة سميتها وخطورتها كالكيماويات الزراعية مثل الأسمدة الكيماويـــة و مبيـدات الآفات (Pesticides) خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) حيث تحتــوى ٣٠ % من مبيدات الحشائش المنتجة في العالم على حمــض ٢و٤-داى كلـورو فينوكسى أسيتك :٢و٤-د (2,4-D) وحمض ٢و٤و٥-تراى كلورو فينوكسـى أسيتك : ٢و٤و٥-ت (2,4,5-T) و الذي يكون في صورة أيونيــه عنـد أس تركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجى وهذا هو إحدى الأســـباب فـــي كـون إستخدامه يكون آمن بدرجة معقولة وهذا يعنى أنها مادة تفاعل أساسية جيــدة لنظام نقل الأنيونات العضوية ولهذا تنفرد بسرعة وبدون تراكــم فـــي دهـن

الجسم مثل المبيدات الليبوفيلية ، إلا أن ناتج تصنيعها غالبا ما يحتوي على ٠,٠٥ % من مركب الديوكسين و الذي ترجع خطورته في إحداث التشوهات و التي ظهر أثرها واضحا بعد إستخدام كميات هائلة من المبيد المحتوي عليها كناتج ثانوي (الديوكسين) من قبل الأمريكان لإبادة الغابات في فيتنام للتمكن من رؤية تحركات الفيتناميين .

ففي التجارب المستخدمة علي شرائح الكلى وجد أن الحمض يثبط أخذ حمض بارا–أمينو هيبيوريك ولهذا ينقل بنفس نظام نقل الأنيون العضوي حيث يرتبط بقوة بالبروتينات بينما التركيزات العالية منه تثبط آلية نقل الكاتيون كما أن كمية لا بأس منه تكون متاحة للانتقال في الدم بأنظمة النقل الأيونيه العضوية وهو ما يشرح لماذا ليست موائمة المواد الحاملة هي العامل الوحيد الذي يحدد الإفراز في الإنبوب وهذا النوع من الانتقال في الدم ربما يلعب دورة .

أما مركب الباراكوات (Paraquate) وهو مبيد حشائش شاع و إنتشر نطاق إستخدامه فترة طويلة فيسبب تلف خلوي مباشر خاصة مع الجرعات الحادة ويتم إفرازه بنظام نقل الكاتيون بالكلية .

ومجموعة البيفينولات عديدة الكلور (Poly Chlorinated Biphenoles : PCB,s) والمستخدمة كمبيدات أو في صناعة البلاستيك والعوازل فلها تأثير سام على الكلية وتثبط إنزيمات الإيض بالكلى والكبد ، كذلك الحال مع مركب داى بنزون ديوكسين رباعى الكلور (Tetra chloro di benzone dioxine) .

وتصل بعض جزيئات المركبات إلى الأنابيب و بتركيزات عالية تفوق درجة قابليتها للذوبان فترسب كبللورات في أنابيب التجميع مكونة بللورات أو حصوات (Stones) تعوق آلية الأنابيب مؤدية لتمدد إنبوبي مع تراجع للسوائل مما يؤدى بدورة لزيادة الضغط بالقنيات فيقل معدل الترشيح الكبيبي مع نقص معدل تتدفق الدم فيتلف نسيج الكلية .

و تتأثر عملية إخراج مثل هذه السموم و متبقياتها بقيمة الوزن الجزيئي لجزيئ المركب و درجة قطبية المركب فأينما تتحدد درجة قطبية السموم العضوية غير المتطايرة فأنها تحديد لأي المركبات التي سوف تفرز ، وعليه فإن الوزن الجزيئى لجزيئ السم الغير متطاير يحدد الطرق الأساسية و التي من خلالها سوف تخرج هذه السموم من الجسم ، جدول رقم (١٣–١) .

فإذا كان جزيئ السم ذو وزن جزيئى عالي عند الإفراز (وغالبا ما يكون ذلك بعد عملية الإقتران (Conjugation) و هي إحدي مسارات تخلص الجسم من السموم) كلما كان مسار إخراجه هو البراز (الكبد) وتقل نسبته في البول (الكلية) والعكس صحيح .

<u>جدول رقم (٣-١)</u> :الوزن الجزيئى لبعض السموم والمواد الغريبة المخرجة ومسار إخراجها

السم	الوزن	%فى البراز	% فى البول
بيفينيل	١٥٤	٢٠	٨٠
٤ -مونو كلورو بيفينيل	١٨٨	٥٠	٥٠
٤,٤-داى كلورو بيفينيل	٢٢٣	٦٦	٣٤
٢, ٤،٥, ٢َ,٥َ -بنتا كلورو بيفينيل	٣٢٦	٨٩	١١
٢, ٣, ٦ ,٢َ, ٣َ,٦-هكسا كلورو بيفينيل	٣٦١	٩٩	١

الباب الرابع عشر

طرق تخلص أخرى

من السموم و الملوثات البيئية

غير طريق الكلية

توجد طرق أو مسارات أخرى للتخلص من السموم و طرحـــها خـــارج الجسم وتسمى بالطرق الصغيرة (Minor routes) والتي غالبا ما تكون نتيجـــة للانتشار السلبي للجزيئات عبر جدر الخلايا وإتزانها مع المواد التـــي ســيتم إخراجها تباعا . وتكون في أغلب الحالات إزالة السموم بهذه المسارات قليلـة الأهمية وتكون في نفس الوقت بالمصادفة لوظائف عظمى للعضو أو النسـيج ولهذا فأي إفراز أو إخراج أو إزالة من الجسم ربما تخـــدم عـــادة كطريـــق لإزالة السموم .

ويعتمد معدل الإزالة بهذه المسارات على تركيز السم بـــالدم وكذلـك مقدرة جزيئات السم على عبور جدر الأغشية الخلوية وأيضا علـــى موائمـــة التركيبة (Affinity) التي سيخرج بها ومعها وبمرافقتها وعلى الحجم المزال.

وفى أغلب الحالات لا تتضمن عمليات انتقـــال نشـــطة ولكـــن التـــدرج المرغوب للانتقال السلبي للسموم في مقابل هذه الطرق تدعم بآليات الإفـــراز الخلوي (Cellular secretion) بواسطة نمو الخلايا وانقســـامها أو فـــي بعــض الحالات بالانتشار السلبي للسموم من الأنسجة للوسط المحيط بـــها كالـــهواء بالرئتين أو مكونات الأمعاء وتجددها .

ومدى المركبات المخرجة بهذه الطرق هي عكـــس المعـــدل بالأوســـاط الفسيولوجية المزالة ، فأي سم بمحلول أو صورة مرتبطـــة لأي مـــادة يتـــم إخراجها من الجسم مع هذه المادة . ومن أمثلة هذه الطرق ما يلي :

١ –طرق إخراج مرتبطة بالجنس (Sex linked routes of elimination) :

وغالبية هذه الطرق تختص بالإناث مثل اللبن و الأجنـــة والبيـــض و.. وهى مسارات خاصة تقوم بفائدة قليلة للأم ولكن تؤثر على صحـــة أو بقـــاء المولود (Off spring) :

١ – ١ –اللبن (Milk) :

لكون اللبن مستحلب دهني في محلول مائي بروتيني فإنه يحتوى بـــالفعل على أي مركب يحتويه محلول ماء جسم الأم والممتص في وعلـــى الـــدم و البروتينات والدهون الموجودة به .وهذه السموم يمكنـــها عبـــور ثـــدي الأم (Mammary mother) ولهذا قد يحتوى اللبن على مدى واسع مـــن الســـموم و التي بلغت أربعون مركب بلبن الأم البشرية وتتراوح من حيث درجة قطبيتـــها من مركبات قطبية كالكحولات و الكافيين إلى مركبات أقل قطبية كالعقـــاقير

الطبية والفيتامينات و الهرمونات ، فمركبـــات غــير قطبيــة (ليبوفيليــة) كالسموم الهالوجينية و الكيماويات الصناعية .

ويعتمد معدل إخراجها على فترة نصف الحياة للسم (Half life: $t_{0.5}$) ففترة نصف الحياة للمواد الأكثر قطبية و التي تكون في نفس الوقت أكــثر تمثيــلا ويسرعة إلى مواد محبة للدهون (ليبوفيلية) في اللبن تكــون فــي الغــالب قصيرة لأنها تخرج بسرعة من خلال المسارات الكبرى للإخراج .

ولهذا فإن النسبة المئوية للجرعة الكلية لمثل هذه المركبات المفرزة فــي اللبن يكون لها تأثيرها على الصغار(فكما سبق فــإن الســموم الليبوفيليــة لا تخرج بالطرق الكبيرة للإخراج قبل تمثيلها لمركبــات أكــثر قطبيــة ولــهذا فالسموم الليبوفيلية لها فترة نصف حياة بيولوجية طويلة حتى يمكن توزيعــها باللبن وبتركيزات كبيرة ولفترات طويلة . فعلى سبيل المثال في الحالة الثانيــة من التعاطي والأكبر من٢٥ % من المركبات الهالوجينية مثل البيفينيل عديــد البروم (Poly brominated biphenyl) ويعض السموم الهالوجينية الأخرى تــزال بصفة أولية في لبن الأمهات المرضعة النشطة (Nursing females) .

وظاهرة زيادة السمية للصغار (Intoxication) كنتيجة الرضاعـــة مــن أمهات متعرضة للسموم و الملوثات البيئية مثل هكسا كلورو بنزين و الــددت و تتراكلورو داى بنزو ديوكسين وكذلك السموم المحبة للدهون (الليبوفيليــة) أو بطيئة التمثيل .

١-٢-البيض (Eggs) :

تؤثر العديد من العوامل الفسيولوجية على إزالة السموم في البيض مثلــها مثل ما يحدث مع اللبن ولكن الفرق الكبير بينـــهما هــو الانفصــال الكبــير (discreate) للجزء الليبيدى:الصفار (Yolk) عن البيضة . فالحيوانات البياضــة كالدجاج و الطيور تخرج سمومها في البيض خاصة السموم المحبة للدهــون بالإضافة لعنصر الزئبق .

وكقاعدة فإزالة السموم القطبية بالبيض تعد كظاهرة انتقالية والتي ربمــا تتركز أكثر في البياض فأغلب السموم التي تم تتبعها في البيض كانت محبــة للدهون ومتركزة في صفار البيض .

والحيوانات البياضة عادة ما تكون أقل قدرة على تكسير الســموم عــن الثدييات ، لذا فتعرضها للسموم الليبوفيلية المحبة للدهون له تأثير كبير علــى

الصغار الناتجة من البيض حيث قـــدرة تراكمـه(Accumulation) كبـيرة و بتركيزات عالية . ويجب التنويه بأن السموم الليبوفيلية تتركز بأكثر الأمـــاكن ليبوفيلية بجسم الأم وتنفرد بنسبة مكافئة لها بصفار البيض خلال فترة تكوينه

وقليل من السموم المحبة للدهون مثل مبيد الميركس وكذلـــك مركبـات البيفينيل عديد البروم لاتمثل بالطيور لذا لاتخرج فـــي البــول أو بـــالبراز أو بالإفراز الكبدي حيث تخرج أولا في البيض (الطيور من النوع : Quail) حيث يكون مستوى وجودها بأنسجة الإناث أقل وبمعنوية كبيرة عن الذكور .

وعلية فإخراج مثل هذه السموم في البيض له فائدة قليلـــة لــلام وآثـــار خطرة على صحة وبقاء الصغار الناتجة .

١-٣-الأجنة (Fetus) :

ربما يكون تراكم السموم و إزالتها بواسطة الجنين نتيجـــة تعــرض الأم خلال الحمل (Pregnancy) أو إلى إعادة توزيع المخزون من قبل من أنســجة الأم للجنين النامي عبر المشيمة (Placenta) خلال نشاطها في نقل الأحماض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات وبعض الأيونات العضوية والتي يحتاج إليــها في تطور الجنين ولكن ربما تلعب دورها كعائق لانتقال بعض السموم .

وتكون إختيارية عائق المشيمة محدودة بعض الشـــيء للســموم عاليـــة القطبية فالسموم الليبوفيلية تنتشر خلالها سلبيا وتركزها بأنسجة الجنين يكـــون مماثل لما بالأم . فتتركز السموم الليبوفيلية في كبد الأجنة وأنسجتها الدهنية و الأمعاء (الفئران) . ولأن عبور السموم الليبوفيلية المحبـــة للدهـــون ســـريع خلال المشيمة وبكلا الاتجاهين فإن الحماية تكون كبيرة للجنين لكـــبر حجـــم أنسجة الأم مقارنة بالجنين خاصة الأنسجة الدهنيـــة والكبديـــة والتـــى فيـــها ستتجزأ المواد الغريبة كالسموم توزيعيا لتخزن أو تمثل أو تخرج .

وتعرض الأم للسموم يؤدى لتسمم وسمية الجنين فلقد لوحظـــت ببعـــض الحـــوادث تـــأثيرات تشـــوهية(Teratogenic) لمـــادة الثـــاليدوميد (Thalidomide) والتأثيرات المسرطنة لمركـــب داى إيثيـــل ســـتيل بســـترول (Diethyl stil besterol) والزئبق .

٢- الإزالة عن طريق القناة الغذائية (Alimentary elimination) :

تتزن جزيئات السموم مع كل السوائل البيولوجية بالجسم خاصة التي تفرز بالقناة الهضمية ومعدل البلازما/السوائل والكمية الصلبة من السم و التي يمكن أن تزال بالإفراز تعتمد على عدد من العوامل كدرجة القطبية وحجم الجزيئ ودرجة التأين وحجم السائل وأس تركيز أيون الهيدروجين للسائل البيولوجي :

- فالجهاز الهضمي هو الطريق الأول للتخلص من الملوثات البيئية العنصرية كالكاديوم عن طريق مخاط المعدة أو الأمعاء أو عن طريق إخراجه عن طريق الصفراء وهذا الإخراج يعتمد علي حجم الجرعة التي يتم إخراجها بالصفراء فتزداد بزيادة الجرعة ودرجة الحرارة والنوع بالفئران عن الأرانب و الكلاب .
- أما الزئبق و هو كسم بروتوبلازمي له قابلية للإمتصاص بالجهاز المعد-معوي لقابليته للإرتباط بمجاميع الكبريت الموجودة في البروتينات
- ويلاحظ أن الزئبق لا يتركز بالكبد و علي ذلك فإن وجدت تركيزات ضئيلة منه فإنه يتم التخلص منها ببطيء عن طريق الصفراء فقط و يجب الأخذ في الإعتبار أن الكلي تقوم بتركيز الزئبق ثم إخراجه حيث وجد حوالي ٨٥-٩٠ % من الجرعة المعطاه بعد أسبوع من المعاملة تتراكم بالأنابيب الكلوية خاصة بالأجزاء البعيدة من الإنتيب الملتف الأقرب و الأجزاء المتسعة من عقدة هنلي فقط و ليس في الكبيات حيث أن ثلثي كمية الزئبق المخزن بالكلي تخرج في البول .
- أما السيلينيوم (Selenium) و البريليوم (Beryllium) فكلاهما سام و يمتص بالقناة المعد معوية (الملوثات البيئية و السموم ..الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها .. للمؤلف أ.د.فتحي عبد العزيز عفيفي) و يعد البريليوم هو العنصر الممتص جزئيا في الجهاز المعد معوي و لكنه أكثر إمتصاصا بالرئتين (ديناميكية السموم و الملوثات البيئية و إستجابة الجهاز التنفسي و الدوري لها .. للمؤلف أ.د.فتحي عبد العزيز عفيفي) حيث وجد أن ٣٠ % من جرعة السيلينيوم المتطاير يمكن إخراجها مع هواء الزفير بالرئة و جزء يخرج بالبراز في حين معظم الجرعة لهما تفرز بالبول خاصة السيلينيوم .
- أما الرصاص فدرجة إمتصاصه بالجهاز المعد مغوي و تختلف تبعا للعمر فمعدل الإمتصاص بالبالغين تتراوح بين ٥-١٠ % من الجرعة

الفميه بينما في الأطفال قد تمتص حتي ٥٠ % منها ويتم تخزينه في الكبد والعظام فيتراكم بها لسنوات ويتم إخراجه مع البراز نتيجة التخلص منه مع الصفراء ومروره مع المخاط المعوي حيث الإخراج الكلوي له نادر.

- فالبنسلين يفرز إيجابيا وبكفاءة بالغدد اللعابية فالإنسان البالغ يفرز ٠,٥-١,٥ لتر/يوم و٢-٣ لتر عصير معوي و٣ لتر عصير معدي بالإضافة لسوائل الرئة والبنكرياس وهو ما يقدر كله بحوالي ٢ جالون/ يوم ثم يعاد إمتصاصها مع ما تحتويه من المواد الغريبة كالسموم .
- كذلك يعد الإفراز عن طريق اللعاب (Saliva) أقل أهمية من حيث الناحية الكمية حيث يعتمد الإفراز لجزيئات السموم منها علي الذوبان في الدهون و إنتشار المواد غير متأينة علاوة علي كونه مسار يؤدي إلي إلتهاب تجويف الفم هذا بجانب إذا ما أخذنا في الإعتبار إعادة إبتلاعه (Swallowed) مة أخري فيصبح متاح للإمتصاص ثانية بالجهاز الهضمي .
- تفرز بعض مركبات الامونيوم الرباعية إيجابيا بالأمعاء ولكن أغلب السموم تزال بالقناة الغذائية سلبيا وتعتمد بقوة على العوامل السابقة .
- ونادر ماتزيد تركيز جزيئات السم بالسوائل البيولوجية عن البلازما ويكون حجم السائل المفرز أكثر من أي عامل يعد للإزالة السلبية للسموم بالقناة وأحجام الإفرازات في القناة الغذائية تكون معقولة فإفرازات الرجل تصل ٠,٥-١,٥ لتر/ يوم لعاب و٢-٣ لتر/يوم عصير معدي و٣ لتر إفرازات معوية / يوم بالإضافة لإفرازات الرئتين والبنكرياس (٢جالون / يوم) يعاد امتصاصها بجانب السموم حيث تحمل تركيز منها ويتاح لها الخلط والاتزان مع محتويات العصارة وتخرج مع المواد الغير ممتصة .
- ولقد لوحظ أن أكبر عدد من السموم يفصل من اللعاب مثل المضادات الحيوية كالبنسلين والإستربتوميسين والمخدرات كالافيون والكحولات والسموم الهالوجينية كالددت والديلدرين والسموم الغير عضوية كالزئبق والكادميوم والاسترونيم واليوريا والسموم الطبيعية النباتية كالنيكوتين .
- وبعض إفرازات القناة الغذائية لها صفات خاصة و التي من مستوى تركيز السموم التي تحتويها ، فالعصير المعدي (أس تركيز أيون هيدروجين حامضي = ١) يحتوى على تركيزات عالية من العقاقير القاعدية وبعض إفرازات القناة التنفسية المحتوية على ليبوبروتينات تحتوى على مركبات أكثر ليبوفيلية وكما سبق فإن الحركة السلمية

لأعلى بواسطة طبقة الخلايا الطلائية الهدبيـــة المبطنــة للشــعب الهوائيــة وبمساعدة المخاط تزيل مثل هذه المواد مـــن الشــجيرة التنفســية وتقودهــا للتجويف الفم بلعومي فيبتلع اغلبها وتزال من خلال مرورهـــا للقنـــاة المعــد معوية .

- وليست الأمعاء الدقيقة وحدها المفرزة لأحجام كبيرة مـــن إفــرازات القناة الغذائية فمخاطية المعدة و الأمعاء أيضا تلعب دور حـــرج إن لــم يكون أعظم في إزالة العديد من السموم الغـــير عضويـــة (كــادميوم و الرصاص و الزئبق) حيث يفترض أن خلايـــا الأمعـــاء الدقيقــة أنــها المصدر الأعظم للزئبق في البراز (Fecal mercury) .
- والسموم الليبوفيلية تخرج ببطئ من الأمعاء الدقيقـــة بآليـــة لــم يتــم تحديدها بدقة ولكن يفترض إنتشارها سلبيا عبر جدر الأمعاء وتتزن مـــع محتوياتها وتنفصل ببطئ وبمعدل يتحدد بمحتواها وتجديد محتوى جـــدار الأمعاء المتزن وهو ما يحدث مع مبيد الكيبون(Kepone) ومركـــب داى فينيل هايدانتون (Diphenyl hydantion) وتترا كلوروداى بنزو ديوكسين .

٣-المسارات الخفية للإزالة (Obsecure routes) :

أي مادة سامة يمكن أن تنتشر انتشارا سلبيا عبر أغشية الخليـــة ســوف توجد اتزان تركيزي بين مكونات هـــذه الخليـــة و البلازمـــا ، فـــإذا كـــانت المكونات تخرج و تفرز أو تفقد من الجسم في بعض الأنماط الأخرى وعليـة فأي مادة سامة مرافقة سوف يتم إخراجها [العرق -زيت الجلد - الشـــعر - الزغب (Feathers) - الأظافر - خلايا البشرة المنسلخة (Sloughed cells)] .

فالغدد العرقية (Sweet glands) تخرج عدد كبير من الأيونـــات المعدنيـــة وعدد قليل من السموم القطبية أما الغدد المائية(Sebceous glands) بالجلد فتفرز زيوت تحفظ الجلد والشعر طرى ولين وهذا الإفراز الزيتـــي (الليبوفيلـــي) هو المسؤول عن إفراز السموم الهالوجينية وثنائية الفينول عديـــدة الكلـــور و التي تم تتبعها بالشعر (كذلك السيلنيوم والزئبق والزرنيخ والبرومو بنزين) .

التمثيل المسهل للإفراز (Metabolic Facilitation of excretion) :

العديد من السموم الغريبة مثل أغلب السموم الزراعية كمبيدات الآفـات (Pesticides) وخاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) وبعض العقاقير Drugs) (و البلاسـتيكات (Plasticizers) ومؤخـرات الاشـتعال (Fire retardant) وكيماويات صناعية أخرى مثل النواتـج الثانويـة السـامة (By-products) مركبات ليبوفيلية جاهزة للامتصاص خاصة خلال الجلد حيـث ليبوفيليتـها تسهل امتصاصها و انتشارها السلبي عبر الأغشية كما أن لها درجة قليلة مـن الذوبان وبذا تكون الوحيدة المخرجة في البيئات المائية للبول والصفراء مثـل تحولها التمثيلي لنواتج أكثر قطبية . وعندما تكون المادة الليبوفيلية هي مـادة الترشيح الكببى أو لإزالة في الصفراء يكون لها إعادة امتصاص كبيرة فـي الأنابيب البولية أو الأمعاء . أما آثار السموم الليبوفيلية الغير متغـيرة والتـي تنفصل في البول والبراز تمثل توازن سلبي لهذة المركبـات بيـن الأنسـجة الكلوية والمعوية ومكوناتهما .

وطالما أن مكونات الإفراز الكلوي و المعوي تحدد فإن السموم الغريبـة الغير متغيرة (الثابتة) ربما تفرز ببطيء وخلال فترة طويلـة مـن الوقـت وهذا المعدل السلبي للإزالة والطرح سوف يعتمد علـى تركـيز السـم فـي الأنسجة الكلوية أو المعوية و معدل الإفراز / النسيج وكلاهما يقـل بزيـادة الليبوفيلية ، فالسموم عالية الليبوفيلية عادة ما تـتركز بدرجـة كبـيرة فـي الأنسجة الدهنية عن الكبدية والكلوية والمعوية .

وتحتوى خلايا الكلية على إنزيمات تتوسط تفاعلات التمثيل الحيوي مـن النوع الأول والثاني ، كما يحتمل أيضا أن التحولات الحيويـة أو أي آليـات منشطة تسبب تكوين وسطيات نشطة متفاعلة .

فللخلية الكلوية آليات وقائية قادرة على كنـس (Scavenge) الوسـطيات المتفاعلة النشطة مثل الجلوتاثيون وإنزيـم (Superoxide dismutase) وإنزيـم البيرو أكسيديز . فإذا كانت هذه الآليات الوقائية غير كافية وغير مناسبة فـإن الممثلات النشطة المتفاعلة سوف تتفاعل مع السدود الخلوية كالبروتينـات و الدهون والأحماض الأمينية والنووية .

الباب الخامس عشر

تقيم وظائف الكلى

تقيم وظائف الكلى

يعد النفرون الوحدة الوظيفية للنظام الإخراجي الكلوي البولـــي و الـــذي يوجد منة حوالي مليون نفرون بكل كلية آدمية وهى المسؤولة عــن أتــزان (Homeostasis) الماء و الإليكتروليتات الذائدة عن حاجة الجســم و التخلــص منها بجانب العديد من فضلات نواتج التمثيل السامة بالجسم Toxic metabolic) waste products) خاصة مركبات اليوريا النيتروجينية و الكيرياتين ولهذا فكــل سوائل الجسم تكون في أتزان ديناميكي مع النظام الدوري .

فأي مركب سام في ســوائل الجســم ينعكــس فــي تغــيرات متممــة (Complementary) في سائل بحجيرة أخرى بالجسم (Compartment) ثم تنظيــم التركيز الإسموزى لبلازما الدم و الذي يؤكد التركيز الإسموزى لكل ســوائل الجسم والمسمى بالتنظيم الإسموزى (Osmo regulation) حيث يتم بالترشيح أو اختيارية إعادة الامتصاص أو الإفراز المباشــر أو آليــات تتضمــن إفــراز هرموني كما سبق .

ويتم تقيم تأثير أي مادة على وظائف الكلى بطرق عديدة تعتمـــد علــى درجة تعقيد السؤال المراد الإجابة علية :

١- فلتحديد ما إذا كان هناك تأثير خطر على وظائف الكلـــى فإنــه يمكــن استخدام حيوانات كاملة مخدرة و غير مخدرة تقاس فيها وظائف الكلى فـــي حالة هادئة ثابتة (Steady state) وغير هادئة للتعرف على الإضرار الوظيفيــة و البيوكيميائية خارج الجسم و أخــيرا فــإن الدراســات النســيجية (الهستولوجية) و الهستوباثولوجية تقدم كمية لا بأس بها من المعلومات عــن سلامة الكلى (Renalintgrity) .

٢- كذلك فدراسة التغير في وظائف الكلى لحيوانات ســليمة غــير مخــدرة داخلة في برنامج غذائي كامل ومتزن ثم تقاس مجموعــة مــن الاختبــارات المترابطة القياسية : كحجم و حامضية البول و إدرار الصوديوم والبوتاســيوم وظهور السكر وزيادة البروتين في البول وهو مــا يوضــح العيــوب فــي وظائف الكلى و إزمولالية البول (Osmolality) و ترسيه وهــو مــا يوضــح العجز في وظائف النخاع الكلوي . أو من خلال سحب عينات دم من الذيل أو العين لتحديد نسبة النيتروجين بالبول أو الـدم (BNU) . أو تقديــر محتوى الكيرياتين في البلازما حيث يدخل الكيرياتين في تكويــن الكريــاتين فوسفات و الذي يلعب دورة في عمليات التقلص العضلــي فتتفكـك الرابطــة

الفوسفاتية الغنية بالطاقة وإنفراد طاقتها الكامنة لتستغل في المجهود العضلـــي ويتحول إلى كيرياتينين يخرج مع البول . وتبلغ كميتة بـــالمصل ٠,٧ -١,٥ مللج / ١٠٠ ملل فل حين تكون بالبول ١-٢ جم بالرجال وتكـون ٠,٨- ١,٢ جم بالإناث وتزداد مع التعرض للسموم و الملوثات البيئية والتهاب الكليتيـــن ونقص وظائفها الحيوية وزيادة أكل اللحوم الحمراء .

ويلاحظ أن نسبة الجلوكوز في البول لا يجـــب وان تتعـدى ٠,٠٢ % حيث يصعب تقدير هذه النسبة في الحالة الطبيعية للكائن وذلك لقيام الكبيـــات بترشيح الجلوكوز من الدم ومنعة من الوصول للبول فمقـــدرة الكليـــة علـــى الترشيح تبلغ ١٦٠-١٨٠ملج /١٠٠ ملل دم وعند زيادته عن ذلك لا تتمكـــن الكلى من الترشيح فتظهر النسبة الزائدة عن هذا في البول ،كذلك يكون نفـس الموقف عند المسنين حيث تنخفض مقدرة الكلى في الترشيح بتقدم العمر .

ويشكل الجلوكوز في الدم أعلى نسبة للسكريات الموجودة بـــه ويكـون مصدرها الوحيد هو عضو الكبد نتيجة تحلل الجليكوجيـــن بملامســـة إنزيـم الفوسفوريليز (Phosphorylase) كذلك تزداد نسبة الجلوكوز فـــي البـول عنـد مرضى السكر (التبول السكري) لزيادة حجم الجلوكوز المطروح في البـول و الذي قد يبلغ ٥٠٠-٦٠٠ جرام / يوم وهنا يلازمه ظهور أجسام كيتونيـــة نتيجة خلل في عمل غدد الإفراز الداخلي (الإندوكرين :Endocrine) خاصـــة عند نقص الأنسيولين وزيادة إنتاج هرمونات الطبقة القشرية بالغدة الكظرية .

كذلك عند تعرض الكبد للسموم (كالزئبق و أول أكسيد الكربون) حيـث يزداد الجلوكوز نتيجة خلل في عملية الجليكوجين أو خلل بالكلية لإضطـراب في عملية الترشيح كما سبق : سكر كلوي : (Renal diabetes)

٣- مقدرة الكائن المعرض على التخلص من حمل مركب ما (Load) مثـــل مركب فينول سلفون فيثالين (PSP) .

٤-تقدير محتوى البروتين الكلى و الالبيومين : فالبروتينات مـــن المركبـات ذات الجزيئات الكبيرة والمنتشر توزيعها خلال الجسم ولها ســـلوكها كمـــادة ذات تركيب مميز وانتقال خاص وشكل تكويني بنائي هام كالشكل الإنزيمـــي و الهرموني و الأجسام المضادة وعوامل التجلط . فوظائفه العديدة المتشـــابكة تجعله ضروريا للحياة فوجوده في مجرى الدم يساعد علـــى ضغـط حجـم السائل الدوراني علاوة على حملة للمواد الغير ذائبة ولهذا يكون جــزء مـن عملها في عدم تنشيط السموم والدفاع ضد المواد الغريبة (Foreign agents)

وإنخفاض مستوى البروتين في الدم وهو ما يسمى بمرض نقص البروتين (Hypoproteinemia) غالبا ما يظهر كنتيجة لفشل الكلية نتيجة التعرض للسموم و الملوثات البيئية المختلفة .

وفى نفس الوقت يعد الألبيومين البروتين الغالب في البلازما لمقدرته على نقل الأحماض الدهنية و الإسترويدات الهرمونيه و البيلروبين و الكاتيكول أمين وكلها مركبات غير ذائبة في الوسط المائي . وتركيز الألبيومين في البلازما يؤثر معنويا في ثبات الضغط الإسموزي كنتيجة لوزنة الجزيئي المنخفض و ارتفاع سعة حملة (High net load) .

ويلاحظ زيادة غير عادية للألبيومين مع حدوث الديهيدرتة (Dehydration) والزيادة المتتابعة في المحتوى البروتيني بالبلازما .

وتتفاعل الروابط الببتيدية في البروتين مع أيون النحاس في الوسط القلوي معطية معقد ذو لون بنفسيجي يحدد له أقصى امتصاص عند طول موجي ٥٤٠ نانوميتر في حين الألبيومين يتفاعل مع الأشكال الأنيونية لمركب البروموكريزول فولفون فيثالين (Bromo cresol fulfon ohythaline : BCP) ويحدث له أقصى امتصاص عند طول موجي قدرة ٦٢٥ نانوميتر .

٥ – تقدير النشاط الأنزيمي لبعض الإنزيمات ذات الوظائف المتخصصة بالكلى كمؤثر لنشاط وظائفها :

٥–١– فتقدير نشاط المالتيز و التريهالوز تدل على تدمير محدد في الإنبيب الأقرب بالكلية .

٥–٢–أما تقدير نشاط إنزيم الفوسفاتيز القلوي فيدل على تدمير كلوي (Renal & Pre renal damage) .

٥–٣–تقدير معدل الترشيح الكببي بالحالة الهادئة (المخدرة) مع قياس خلوة من الأنيولين (Inuline clearance) يعطى معلومات عن معدل الترشيح الكببى بصرف النظر عن حالة ايض البروتين .

٥–٤– كذلك يقاس معدل ترويق البول من خلال قياس نيتروجين الدم و اليوريا لتتبع عمليات ايض البروتين .

٥–٥–أيضا قياس معدل سريان الدم الكلى من خلال قياس معدل سريان البلازما الكلى من خلال استخدام الترويق الكلوى لحمض بارا– أمينو هيبيوريك(PAHA) .

٥-٦-قياس قدرة الكلي على إعادة الامتصاص أو الإفـــراز الإليكــتروليتى ويتحدد ذلك بالإفراز الجزيئى للصوديـــوم و البوتاســيوم أو البيكربونـــات و الكلورين .

٥-٧-تقيم النفرون من خلال مقدرته على إزالـــة الإليكتروليتـات كتقديــر خلوص الماء كدلالة على مقدرته على استبعاد معظم الصوديوم من البـــول . أو من خلال استخدام تكنيك الثقب الصغير(Micro puncture) وتجميع الســوائل الناتجة منة وملاحظة الضغط (للتميز بين التغـــيرات الوعائيـــة الدمويـــة و الكبيبة والتي تعقب التسمم) أو تقنية النضح الدوري الدقيق Micro perfusion) (كمحاولة متخصصة لتعريف مكان الفعل السام للجزيئ السام على النفرون.

٥-٨-الفحص الهستولوجي و الهستوباثولوجي لشرح التغــــيرات التركيبيـــة كإستجابة للنفرون وتحديد مكان الفعل (موت موضعي – مــــوت موضعــــي حلمي(Papillary necrosis)) .



مصطلحات

(A)

abasia عدم القدرة على المشى
abdomen بطن - جوف
ablactation الفطام
abnormal living embryo الجنين الحى المشوه
abscess خراج
absorption الامتصاص
acaricidal action الفعل الابادى ضد الاكاروسات
acaricide مبيد أكاروس
acceleration of maturation اسراع الخراج
acceptable daily intake (ADI) الحد اليومى المسموح بتناوله
acceptable daily intake for man (ADI) الحد اليومى المسموح للانسان بتناوله
accidental residue المخلفات العرضية
acetamide السيتاميد
acidophile محب للحموضة
acidosis الحامضى (الحموضة)
acting site موضع التأثير
actinomyces الاكتينوميسيس
activated carbon الكربون المنشط
activation تنشيط
active ingerdient(a.i.) مادة فعالة
acute ingestion التسمم الحاد عن طريق الفم
acute intoxication التسمم الحاد
acute necrosis الضرر الموضعى الحاد
acute poisoning التسمم الحاد
acute toxicity السمية الحادة
adaptability التكيف
additive اضافى
agricultural chemicals الكيماويات الزراعية
air pollution تلوث الهواء
alimental canal القناة الغذائية
alkaline phosphatase الفوسفاتيز القلوى
allergic infammattion تلمج الحساسية
allergec reaction test اختبار قياس الحساسية
allergec test اختبار الحساسية
anaphase طور الإنفصال
analogue مماثل
anasarca استسقاء عام
anatoxin غير سام
anemia فقر الدم
anethesia فقدان الحس - تخدير
anesthetize يخدر
angioma ورم وعائي
anorexia فقد الشهية
antagonism التضاد
anthrax مرض الجمرة الخبيثة
antibiotic مضاد حيوى
antibody الجسم المضاد
antidote ترياق
antigen مولد المضاد
antimetabolite ممثل مضاد للتمثيل
antitoxin مضاد السم
anus الشرج
applicable concentration التركيز المستخدم
application dosage الجرعة المستخدمة
applicable disease مرض مستهدف
aromatic ring حلقة عطرية
arteriosclerosis تصلب الشرايين
artery شريان

adenoma	ورم غدى	asthma	داء الربو
adenitis	التهاب الغدة اللمفية	ataxia	الهزع - التخلج
adipose tissue	نسيج دهنى	atony	وهن - ضعف
adipositas cordis	التهاب النسيج الدهنى	atrophy	الضمور
adrenal cortex	قشرة الكلية	atropine	الاتروبين (مضاد التشنج)
adrenal gland	غدة فوق الكلية	autointoxication	تسمم ذاتى
adult	بالغ	autonomic nervous system function الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبى	
aerobic	هوائى		
agglomerate	التكتل	autopsy	تشريح الجثة
aggergation	التجمع		
agony	الم مبرح (حاد)		
A/G ratio albumin / globulin ratio نسبة الالبيومين للجلوبيولين			

(B)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها	biotic potential	الاقتدار الحيوى
base pair	تزاوج القواعد	birth rate	معدل الولادة
behavior pattren	نمط السلوك	birth remarkes	علامات الميلاد: شامة-وحمة
bile	الصفراء	bladder	المثانة
bilirubin	البليروبين	bleeding	الادماء - الانزاف
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوى	boold urea nitrogen (BUN) نتروجين يوريا الدم	
bioassay			
biochemical examination	الفحص الحيوى الكيماوى	blotch	
biodegradation	الانهيار الحيوى	body weight increase	زيادة وزن الجسم
biological activity	النشاط الحيوى	bone marrow	نخاع العظام
biological assay method	طريقة التقييم الحيوى	bradycardia	بطء القلب
		brain	المخ
biological breakdown	الهدم الحيوى	brain stem	ساق المخ
biological concentration	التركيز الحيوى	breakdown	التحطم
biological magnification	التضخم الحيوى	bronchitis	الالتهاب الشعبى
bioasynthesis	التخليق الحيوى	bronchus	شعبة القصبة الهوائية
biosy استئصال نسيج من الجسد الحى للفحص المجهرى		bulla	بثرة
		by-product	المنتج الثانوى

caecum	المصران الاعور
cancer	السرطان
carbamate insecticide	مبيد كاربماتى
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات
carcinogenesis	تكوين السرطان
carcinogenisity	محدث للسرطان (السرطنة)
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)
carrier	مادة حاملة
caucative agent	عامل مسبب
cell fusion	اندماج : صهر خلوى
cell infiltration	ترشيح خلوى (ترشح ، نضح)
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية
central nervous system	الجهاز العصبى المركزى
cerebrum (cerebral)	المخ
cervix uteri	عنق الرحم
cerebrum abaccss	خراج فى المخ
cerebellun (cerebellar)	المخيخ
chmical decomposition	التحلل الكيماوى
chemical injury	الضرر الكيماوى
chemical regulation	التنظيم الكيميائى
chemosterilant	معقم كيماوى
chemotherapeutic index	دليل العلاج الكيميائى
chlorinated hydrocarbon	هيدروكربونات مكلورة
cholesterol	كوليسترول
cholinesterase	انزيم الكولين استريز
chorion	جدار المشيمة
choroid	مشيمى
chroid plexus	ضفيرة مشيمة
chromosome type	نوع كروموسومى
chronic intoxication	تسمم مزمن
chronic boisoning	التسمم المزمن
chromosomal aberration	شذوذ كروموسومى
chronic toxicity	السمية المزمنة
cilia	اهداب
ciliary body	جسم هدبى
cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
classification	تقسيم - تصنيف
clinical symptom	الاعراض المرضية التشخيصية
coefficient of celectivity	معامل الاختيارية
codemisreading	شفرة مقروءة خطأ
collateral effect	تأثير مصاحب
colon	القولون
coma	غيبوبة
conception	الحمل
conception rate	معدل الحمل
conditional acceptable daily intake	الحد اليومى المشروط المسموح بتناوله
congestion	احتقان
conjugation	الاقتران
constipation	الامساك
contact toxicity	السمية اللامسة
convulsive seizure	نوبة تشنجية
copulation	الجماع. التلقيح
corrosion	تآكل
corrosive poison	سم يحدث التآكل
cortex	القشرة - اللحاء
critical period	الفترة الحرجة
cross sensitivity	الحساسية المشتركة
curative effect	التأثير العلاجى
cyanosis	ازرقاق البشرة
cyst	حوصلة
cystitis	التهاب المثانة
cystoma	نوية المثانة

dead embryo	الجنين الميت
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل
decomposition	التحلل
decomposition product	ناتج التحلل
defecation	تصفية
degeneration	انحلال - فساد
degradation	انهيار
degradation product	ناتج الانهيار
degradative pathway	مسار الانهيار
delayed action	الفعل المتأخر
deletion	حذف أو شطب
delivery	توزيع
deposit	الراسب - المادة المتخلفة
deposit distribution	توزيع الراسب
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب
deposition	الاستقرار
deposit ratio	معدل الترسيب
depression	خفض - هبوط
derivative	مشتق - مادة ثانوية
desensitization	ضعف الحساسية
desorption	الانفراد
detoxcation	فقد السمية
detoxcation method	طريقة ازالة السمية
detoxcation therapy	علاج ازالة السمية
diabetes mellitus	داء البول السكرى
diagnosis	التشخيص
diarrhea	الاسهال
diencephalon	للدماغ المتوسط
diffusion	الانتشار
diffusion coefficient	معامل الانتشار
digestive canal	القناة الهضمية
digestive system	الجهاز الهضمى
diluent	مادة جافة
dilution	تخفيف
dilution ratio	معدل التخفيف
dimer	مزدوج
diplotene	طور الابتعاد
dissipation	اختفاء
dissociation factor	عامل التفكك
distribution	توزيع
disturbances of function	اضطرابات وظيفية
diuretic	مدر للبول
dormancy	سكون
dizziness	دوار - دوخة
donator	مانح
dosage	تجريع
dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
dose	الجرعة
driveling	سيولة اللعاب
duodenum	المعى الاثنى عشر
duea mater	الأم الجافية
duration of exposure	دوام مدة التعريض
dyspepsia	سوء الهضم
dysphagia	عسر البلع
dyspnea	عسر التنفس

(E)

ecosystem	النظام البيئى	epithelium	النسيج المبطن (الطلائى)
edema	الاستسقاء	epoxidation	فوق الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	الكرية الحمراء
electron transport system	نظام نقل الالكترونات	esophagus	المرىء
electrophoresis	الهجرة الكهربية	esterase	استريز (انزيمات تحلل الاسترات)
elimination	ازالة	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elution	ازاحة - تحريك	eukaryota	ذات نواة حقيقية
endbain	الدماغ الانتهائى	rxciting cause	سبب الهياج
endocrine gland	الغدة الصماء	exctera	مبرزات الجسم (العرق - البول)
endometritis	التهاب بطانة الرحم	exotoxin	سم خارجى
endometrium	بطانة الرحم	external residue	المخلفات الخارجية
endotoxin	سم داخلى المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجية
environmenral poisoning	التسمم البيئى	extraction	الاستخلاص
environmenral contaimination (Pollution)	التلوث البيئى	extremerly poisonous substance	مادة فى غاية السمية
enzyme system	النظام الانزيمى	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا قابلة للصبغ بالايوسين	extrinsic factor	عامل خارجى - عامل عارضى
epidemiology	علم الاوبئة		

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	food chain	بؤرى
fatty degeneration	تحلل الدهون	Food & Agric. Organiz. : FAO	منظمة الاغذية والزراعة
fatty liver	كبد دهنى (المتدهن)	Food & Drug Administ. : FDA	ادارة الاغذية والعقاقير
faouna	مجموعة الكائنات الحية		
female	انثى		
fetal mambrane	غشاء جنينى	food consumption	السلسة الغذائية
fetus	الجنين	food intake	الغذاء المتناول
fibrinous	ليفى	forced ingestion	هضم اضطرارى
fibroma	الورم الليفى	forweerd mutation	طفرة مبكرة
fibrosis	التليف	fraction	كسرة - جزء
final body weight	وزن الجسم النهائى	fungicidal action	الفعل ضد الفطريات
foamy	رغوى	fused placenta	مشيمة مندمجة

(G)

gall صفراء
gall bladder الحوصلة الصفراوية
gastric irrigation الغسيل المعدى
gastric lavage غسيل معدى
gastritis التهاب المعدة
gastrointestinal معد معوى
general action الفعل العام
genital organ عضو تناسلى
genotype طبيعة التركيب الجينى
germ-free animal حيوان لاجرثومى
gestation period فترة الحمل
glomerulonaphritis التهاب الكبيبات
glomerulus الكبيبة

gultamic oxaloacetic transaminase (GOT)
جلوتاميك أو كسالو أستيك ترانس أمينيز
gultamic pyruvic transaminase (GPT)
جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز
glycogen جليكوجين
granulocyte خلية حبيبية
granuloma الورم الحبيبى
gray matter المادة الرمادية
gross examination فحص شامل
growth inhibitor مثبط للنمو
groth retardant مؤخر للنمو
guinea - pig خنزير غينيا

(H)

haemolysis تحلل كرات الدم
haif-life interval نصف فترة الحياة
hamstar الهمستر (حيوان من القوارض)
headache الصداع
heart قلب
hematocrit (HCT) راسب دموى (هيما توكريت)
(محتويات خلوية فى الدم)
hematological finding نتيجة مكونات الدم
hemoglobin هيموجلوبين - خضاب الدم
hemolysis انحلال الدم - زوال الخضاب
hemorrhage نزف دموى
hepatic function وظيفة كبدية
hepatitis التهاب كبدى
histopathology علم امراض النسيجى
hormone هورمون
hydrolysate متحلل بالماء (هيدروليزات)
hydrolysis التحلل المائى

hydrophilic-lipophil balance
التوازن المائى الدهنى
hydrophilic property صفات حب الماء
htdrophobic property صفات حب الدهون
hydroxylation الهيدروكسلة
hydroxy group مجموعة الايدروكسيل
hyperemia احتقان
hyperergy فرط الحساسية
hyperplasia فرط التكون - فرط الاستنساخ
hypersensitiveness فرط الحساسية
hypertention فرط التوتر
hypertrophy فرط - تضخم
hypoergy ضعف التجاوب
hypofunction ضعف النشاط
hypoglycemic state حالة نقص سكر الدم
hypotension انخفاض ضغط الدم

(I)

icterus	يرقان - صفار	integumentum	جلد
identification	تعريف	intermediate metabolite	ناتج تمثيل وسيط
ileum	اللفائفي	internal residue	بقايا داخلية
immediate action	الفعل الفوري	interstitial	خلالي
immunity	مناعة	intestinal flora	كائنات المعي النباتية
imperfect stage	طور ناقص	intestine	معي
inactivation	تعطيل النشاط	intoxication	انسمام- زيادة السمية
incidence	حدوث - ورود	intrinsic factor	عامل داخلي
incoordination	عدم تناسق	inversion	انقلاب
incorporation	اندماج	invertebrate	لا فقاري
induction	تأثير أو فعل	in vitro	خارج الانسجة الحية (في الانابيب)
inert	خامل	in nitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثيلي خارج الجسم
infilrate	يرشح - رشاحة	in vivo	في الجسم الحي
ingestion	ابتلاع	involution	انتكاس
inhibition	تثبيط	ionophores	استشراد أيوني
injection	حقن	irritable	قابل التنبية (للاثارة)
innocuous	عديم الاذى	isolation	عزل
inorganic pesticide	مبيد غير عضوي	isomer	مشابه
in situ	في موضعة	isomerization	تشابة
insulin	انسولين	isozyme	شبيه الانزيم
integument	جليد	isthmus	برزخ

(J)

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلية
ketone bodies	اجسام كيتونية	kidney	كلية

(L)

laboratory test اختبار معملي
lacrimation تدمع
lamella - صفيحة رقيقة
large intestine المعى الغليظ
larynx الحنجرة
latent poisoning تسمم متأخر
Lay dig خلايا ليديج
LDH=latic dehydrogenase لاكتيك ديهيدروجينيز
leakage التسرب
lesion ضرر
lethal concentration تركيز قاتل
lethal dosage جرعة قاتلة
lethal dose ٥٠ (LD ٥٠) الجرعة النصفية القاتلة (ج ق)
lethal synthesis تخليق مميت
leucocyte الكرية البيضاء
leukemia لوكيميا - ابيضاض الدم
leukopenia نقص كريات الدم البيضاء
life cycle دورة الحياة
life-span toxicity study دراسة السمية مدى الحياة
lipid tissue نسيج دهني
lipoma ورم دهني
lipophilic property صفات الحب للدهون
liver الكبد
liver cirrhosis تليف الكبد
local action الفعل الموضعي
long-term toxicity test سمية طويلة الامد
lutein cell خلية الجسم الاصفر
luteinization خروج البويضة من الخلاف
lumbar قطني

(M)

main cause المسبب الرئيسي
main effect التأثير الرئيسي
male ذكر
malformation تشوه
malignancy ورم خبيث
mammal ثديي
mammary gland غدة ثديية
masking محتجب
maximal dose الجرعة القصوى
maximum allowable concentration (MAC) أقصى تركيز مسموح به
maximum no-effect level (MNL) أقصى مستوى عديم الاثر
maximum safety level أقصى حد أمان
maximum tolerated dose أقصى جرعة يمكن تحملها
mediastinum المنصف
medulla النخاع (اللب)
medulla oblongata النخاع المستطيل
medulla spinalis النخاع الشوكي
medura النخاع
metaplasia تنسخ
methylation المعالجة بالميثيل -المثيلة
micelle تجمعات جزيئية (المذيل)
microsome ميكروسوم
midbrain الدماغ المتوسط
mild case حالة معتدلة (غير حادة)
minimum detectable amount أقل كمية يمكن تقديرها
minimum inhibitory concentration (MIC) أقل تركيز يحدث تثبيط
minimumtoxic level أقل مستوى سام
miosis انقسام منصف
miscoding خطأ شفري
mitochondria ميتوكوندريا (الحبيبات الخيطية)
mixture مخلوط
mode of action طريقة أو كيفية الفعل
moderate case حالة متوسطة
molecular weight الوزن الجزيئي
monkey قرد
monstrosity مسخ
mortality موت

medura oblongata	النخاع المستطيل	motility	حركة
membrane damage	تحطيم الغشاء	motoric paralysis	شلل حركى
mesentry	المساريقا	mouse	فأر
metabolic antagonist	مضاد تمثيل	mucosa	الغشاء المخاطى
metabhase			
mesoderm	الطبقة المتوسطة	mucous membrane	الغشاء المخاطى
mesentery	المساريقا	mutagenesis	التبدل الخلقى .تكوين الطفرات
metabolic product	ناتج ايضى (ناتج تمثيلى	mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طفرى
metabolism	التمثيل (الايض)	mutation frequency	مرات التحول
metabolite	ناتج تمثيل	mycoplasma	ميكوبلازما
metaplasia	التبدل الكامل (التنسب)	myxoma	ورم مخاطى

(N)

nausea	غثيان - دوار	nervous system	الجهاز العصبى
nerosis	موت موضعى - التنكرز	neutocyte	خلية متعادلة
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة	no effect level	المستوى عديم الاثر
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة	noxious gass	غاز ضار بالصحة
neoplasm	ورم	nucleoophilic reaction	تفاعل محبب للنواة
nephritis	التهاب الكلية	nuisance threshold	حد الازعاج
nerphrosis	داء النفرو	numb libs	فاقد الحس

(O)

oral adminstration	المعاملة عن طريق الفم	ovary	مبيض
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعاطى).	ovalution	التبويض
organ affinity	التوافق العضوى	ovicide	مبيد ضد البيض
ostiole	فتحة - ثغرة	oviposition	وضع البيض
ostium	الفتحة	oxidation	الاكسدة
outbreak	انفجار (اصابة شديدة)	oxident	مادة مؤكسدة
		ozonosphere	الطبقة الاوزونية

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة	phenosulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونافثالين
pancreas	بنكرياس		
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photolysis	انحلال بالضوء
paralysis	شلل	photoreduction	اختزال ضوئى
[parasecretion	فرط الافراز	photosynthssis	تخليق او بناء ضوئى
parasympathetic nervuos system	الجهاز العصبى الباراسمبثاوى	physiological active substance	ماده نشطه فسيولوجيا
parsympathetic nervous system		pia mater	الأم الحنون

	الجهاز العصبى الباراسمبثاوى
parenchyma	البرنشيمة - النسيج الحشوى
parent compound	مركب اساسى
paresthesia	تشويش الحس
parturitron	ولادة
pathological finding	الظواهر المرضية
pathological physiology	فسيولوجيا الامراض
penetration	نفاذية
periodicity	دورية
period of half decay	نصف فترة الفساد
peripheral vervous system	
	الجهاز العصبى الطرفى
peritoneal cavity	التجويف البريتونى
peritoneum	البريتون
peritonitis	التهاب البريتون
permissible level	الحد المسموح به
pernicious	خبيث
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات
pesticide residue	مخلفات المبيدات
phagocytosis	ابتلاع - بلعمة
pharmacological acion	الفعل الدوائى
pharynx	البلعوم
phenobarbital	الفينوباربيتال
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)	
	اخراج الفينول سلفونالين
prolonged action	الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمى

pinocytosis	التقام
pituitary	نخامى
plascnta	المشيمة
plasma	البلازما
pochytene	طور تشطازى
point mutation	طفرة موضعية
poison	سم
poisoning from agricultural chemicals	
	التسمم من الكيمياويات الز
poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
poisonous substance	ماده مسممه
pollution	تلوث
portalvein	وريد بابى
potentiated toxicity	سميه كامنه
pregnancy rate	معدل الحمل-(الحبل)
pregnancy term	نوع الحمل
pregnant	حامل-حبلى
premature beat	دقه غير كامله
prenatal method	طريقه قبل الولاده
premutagenic mutation	
	طفرة جينية ناتجة عن مركب قبل مطفر
prevenive effect	تأثير وقائى
primary shock	صدمة أولية
primer effect	تأثير أولى
probabl safe hntake for man (PSI)	
	حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
proctitis	التهاب المستقيم
proliferation	تشعب-(تكاثر)-تزايد
prostste	غدة البروستاتا
purity	نقاوه
purulent	متقيح
pus	صديد،قيح
pylorus	فتحة البواب

(Q) quick action — الفعل السريع

quadriradial — رباعى الأشطار

(R)

rabbit	أرنب
radio active material	مادة ذات نشاط اشعاعى
rapid action	الفعل السريع
recommended conectra-tion	التركيز الموصى به
rectum	المستقيم
recvery	استرجاع
redness	احمرار
red blood cell(RBC)	كرية دمويه حمراء
remedy	علاج أو (دواء)
renal cortex	قشرة الكلية
renal tubule	انيبب كلوى
reflex	فعل انعكاسى
reproducibility	تكرار حدوث الظاهره تحت نفس الظروف
repead application	معامله متكرره
residual toxicity	سمية المخلفات
RL50 =median residue-life	نصف فترة البقاء
residual effectiveness	الفاعليه الباقيه للمخلفات
residue	مخلفات
retardation of maturation	تأخير النضج
reverse osmosis	اسموزية منعكسة
reversible	معكوس(مقلوب)
rhesus monkey	قرد هندى صغير الذيل

(S)

safety evaluation	تقويم الأمان
safety margin	حد الأمان
salivation	الريالة (اللعاب)
sartoly	خلايا سارتولى
scoliosis	الجنف (الزور)
secretion	افراز
secure toxic level	حد السمية الآمن
sensitivity	حساسيه
serous	مصلى القوام
shape	شكل
short-trem toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير
significant difference	اختلاف معنوى
sinuses	جيوب
size	حجم
skin	الجلد
slow action	فعل بطئ
smooth muscle	عضله ناعمه(ملساء)
solubilization	الذوبانيه
solvent	مذيب
species difference	اختلاف الأنواع
species antagonist	مضاد متخصص
safety factor	عامل الأمان
salivary gland	الغده اللعابيه
sclerosis	تصلب الأنسجه
screening	فحص جماعى(اختبارات للتمييزو المة
selective absorption	الامتصاص الاختيارى
selective toxicity	سمية اختيارية (متخصصة)
sensitization	استحساس
serum	مصل
side-effect	تأثير جانبى
single active ingredient	ماده فعاله مفرده
sit of action	مكان التأثير
skeletal muscle	عضله هيكليه
skin irritation	هياج الجلد
small intestine	المعى الأوسط
solubility	الذوبان
solution	محلول
somatic	جسمى
somatic nervous system	الجهاز العصبى البدنى
specific activity	النشاط المتخصص
specified poisonous substance	ماده ذات سميه متخصصه
spleen	الطحال

sphincter	العضلة العاصرة
spinal cord	الحبل الشوكى
splenitis	التهاب الطحال
sputum	بصاق
stability	ثبات
starvation	تجويع(الجوع)
steric hindrance	اعاقه تأثيريه(فراغيه)
sterility	العقم
stillbirth	ولادة جنين ميت
stomach	معده
strain	سلاله
stroma	السدى (نسيج ضام)
spermary	منوى
sub-actue toxicity	سميه تحت حاده
subcutaneous injection(s.c.)	حقن تحت الجلد
suckling period	فترة الرضاعة
surface active agent	ماده ذات نشاط سطحى
survival time	فترة البقاء
susceptibility	الحساسيه
synapse	اتصال
synergism	تنشيط
systemic action	الفعل الجهازى
systemic effect	التأثير الجهازى

spontaneous revertant	ارتداد لحظى
standard substance	ماده قياسيه
stasis	الركود الدموى أو المعوى
stimulation	تنبيه(تحفيز)
stomach poison	سم معدوى
stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
steric hindrance	اعاقة فراغية
structure-selective toxicity	السميه الاختياريه وعلاقتها بالتركيب الكيماوى
spermatid	النطفة
sub-chronic toxicity	سميه تحت مزمنه
substrate	مادة تفاعل
suppuration	تقيح
suprarenal	فوق الكلية
surface tension	الجذب السطحى
surviving animal	حيوان حى
swelling	انتفاخ
syndrome	التزامن (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist	ماده منشطه
systemic insecticide	مبيد حشرى جهازى

(T)

target organ	هدف
telophase	مرحلة النهاية
temporary acceptable	الحد اليومى المؤقت
temporary action	الفعل اليومى
teraogenic	مادة محدثة للتشوهات الخلقية
teraogenicity	ظاهرة التشوهات الخلقية (المسخية
terminal body weight	وزن الجسم النهائى
terminal residue	كمية المخلفات النهائية
test substence	مادة اختبار
testis	خصية
therapeutical	علاجى (دوائى)
therapeutic effect	تأثير علاجى

tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level	مستوى التحمل
tonic and clonic convulsion	تشنجات توترية وارتجاجية
tonus	توتر
toxicant	سم
toxic dose	جرعة سامة
toxic group	مجموعة سامة
toxicity	السمية
toxicology	علم دراسة السموم
toxic symptom	أعراض التسمم

thrombocyte خلية التجلط
thrombosis تجلط
thymus الغدة الصعترية الصماء (الثيموسية
thyriod درقى
thyriod gland الغدة الدرقية
time-mortality curve
منحنى العلاقة بين الموت و الوقت
tissue culture زراعة الانسجة
tolerance التحمل

toxin سم (توكسين)
toxoid توكسيد (سم قوى)
transduction الانتقال العارض
transformation تحول
transport ينتقل
tremor ارتعاش (ارتجاف)
tumor ورم

(U)

ulcer قرحة
ulcerous perforation قرحة ثاقبة
ultraviolet light الاشعة فوق البنفسجية
ultimate carcinogen المسبب النهائى للسرطان
unintentional residue مخلفات عرضية
untoward effect تأثير معاكس

uremia بولينة الدم
urethra مجرى البول
urinary bladder مثانة بولية
urinary system الجهاز البولى
urinalyss تحليل البول
urobilinogen مكون الصفراوين
uterus الرحم

(V)

vacuolation تجوف (تكوين فجوات)
vaginal plug سدادة مهبلية
vas deferens وعاء ناقل
vegetative nervous system
جهاز عصبى لا ارادى
vein وريد

visual cortex قشرة بصرية
vena cava الوريد الاجوف
vesicle حويصلة
vital reaction تفاعل حيوى
volatility تطاير
vomiting تقيؤ

(W)

warm-blood animal حيوان من ذوات الدم الحار
water pollutant pesticide مبيد ملوث للماء
water pollution تلوث الماء

wettability القابلية للبلل
wetting agent مادة مبللة
white blood cell كرية دموية بيضاء
white matter المادة البيضاء

(Z)

zero tolerance صفر الامان

zygotene مرحلة التزاوج

المراجع

المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر و التوزيع

ديناميكية السموم والملوثات البيئية
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر والتوزيع

التلوث البيئي والسموم
الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر والتوزيع

أسس علم السموم
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر والتوزيع

REFERENCES

Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology. Edward Arnold, London, v+125 Pages.

Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an Introduction to the Concept of Carcinogenes. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.

Casarett and Doull's (1996): Toxicology : The Basic Science of Poisons,4th Edition. Pergmon Press, New York XIII v+1033 pages

Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates. Ann Rev. Entomol, 8,39-58.

Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol. I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.

Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II).Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Cremlyn ,R.(1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of Action . John Wiely and Sons Chichester. New York. Brisbone. Toronto.

Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) Text book of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 PP.

Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer. Oxford University Press, New York.

Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.

Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action ,Toxicology Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.

Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological Taylor and Francis London/Philadelphia.

Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.

Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.

Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.

Hathcock, J.N.(1982) Nutrional toxicology. Academic Press, New York.

Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.Hemisphere Publishing Cororation ,Washington,157 pp .

Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London,365pp.

Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company, 573 pp.

Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2 nd Ed. Raven press, New York.

Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.

Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons. Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.

Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.

Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical toxicology: a practical approach. IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.

Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan

Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides. Plenum Press, New York, 615 pp.

Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity and molecular mechnisms of toxicology. The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.

Matthews, John C.(1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.

Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.

Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.

O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.

O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.

O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.

Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson.(1987): Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.

Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.

Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal Physiology , Mechanisms and Adaptations W.H.Freeman and Company ,San Francisco.

Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New York,Toronto,London.

Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology :

Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York.

Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989 Taylor & Francise, London/Washington.

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introdution to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.

هذا الكتاب

ويعنى أن تتضمن أبوابه تغطية للبيولوجية التناسلية ونشأتها والتحول الحيوى وآليات فعل السموم والملوثات البيئية عليه، كذلك المشيمة والنقل المشيمى والانتقال عبرها وسمية العناصر الثقيلة لها.

كما تتضمن أبوابه السموم والملوثات البيئية المطفرة والمشوهة والمسرطنة وكيفية تكوين الطفرات والتشوهات والسرطانات.

كذلك تعرض الكتاب للإخراج وصوره والتفادية والامتصاص للسموم والملوثات بالمناطق التشريحية المختلفة للجهاز البولى واستجابة الكلى لها وطرق التخلص منها ومن متبقياتها ثم تقييم لوظائف الكلى المتعرضة لها.

ويعد هذا الكتاب من الكتب الوحيدة التى تناقش مثل هذه الموضوعات باللغة العربية والتى تفتقر إليها المكتبة العربية.

«والله ولى التوفيق»

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد